DE INVLOED VAN CALCIUMVERBINDINGEN OP SPIER- EN ZENUWWEEFSEL.

OCT 11 20

J. A. KLEIN SWORMINK

Amsterdam

DE INVLOED VAN CALCIUMVERBINDINGEN OP SPIER- EN ZENUWWEEFSEL.

DE INVLOED VAN CALCIUMVERBINDINGEN OP SPIER- EN ZENUWWEEFSEL.

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS DR. K. KUIPER, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA DER UNIVERSITEIT OP VRIJDAG 13 DECEMBER 1918, DES NAMIDDAGS TE 4½ UUR, DOOR

JOHANNES ANTONIUS KLEIN SWORMINK,
GEBOREN TE AMSTERDAM.

A. H. KRUYT — UITGEVER — AMSTERDAM.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/deinvloedvancalc0000unse

AAN MIJNE OUDERS.

Aan het einde mijner academische studiën gekomen, gevoel ik mij gedrongen mijn dank te betuigen aan allen, die aan mijn wetenschappelijke vorming hebben medegewerkt.

Aan alle Hoogleeraren, wier colleges ik gevolgd heb, zij mijn erkentelijkheid betuigd.

In het bijzonder wil ik U, hooggeleerde en hooggeachte Ruitinga, gedenken voor alle moeite, die ik U veroorzaakt heb en voor den steun, dien ik van U als Promotor mocht ondervinden.

U, hooggeleerde Magnus, dank ik voor de welwillendheid waarmede ge mij de werkmethoden hebt gedemonstreerd.

Tenslotte is het mij aangenaam hier de gelegenheid te vinden om mijn dank te betuigen aan allen, die tot het welslagen mijner proefnemingen hebben medegewerkt.

INHOUD.

Bladz.

Inleiding 1

HOOFDSTUK I.

De invloed van Ca op het Centrale Zenuwstelsel . . . 4

HOOFDSTUK II.

Invloed bij dubbele Innervatie 10

HOOFDSTUK III.

De invloed van Ca op de Dwarsgestreepte Spier . . . 22

HOOFDSTUK IV.

De invloed van Ca op den Darm 33

HOOFDSTUK V.

Over de obstipeerende en Ontstekingvoorkomende werking van Ca 50

Besluit 58

Verklaring der Curven 60

Curven

INLEIDING.

Onder de voedingsmiddelen van het organisme nemen een niet te verwaarloozen plaats in die stoffen, die in uiterst kleine hoeveelheden voor het bestaan van het organisme noodzakelijk zijn.

Bertrand vooral heeft gewezen op den grooten invloed van sporen anorganische stoffen op het leven van de cel, zooals Mangaan, dat noodzakelijk, Nitras argenti, dat gevaarlijk is voor het celleven. Speciaal de proeven met Aspergillus niger zijn van voldoende klassieke bekendheid om er hier niet verder op in te gaan.

Wat het organisme van den mensch betreft, is het vrijwel onmogelijk na te gaan, wat de gevolgen zouden zijn van absolute mangaanonthouding. De scheikunde schiet ten eenenmale te kort om dit quantitatief in ons voedsel te bepalen, laat staan, om het eruit te kunnen verwijderen.

Wanneer we echter de voedingsmiddelen de revue laten passeeren, komen we aan een tweede groep van stoffen, waarvan de noodzakelijke hoeveelheden weliswaar gering zijn, waarvan de leek soms niet eens weet, dat hij ze gebruikt, maar die den maatstaf van sporen toch verre overtreffen. Speciaal heb ik hier op 't oog de groep der anorganische zouten, in 't bijzonder die der alkali- en aardmetalengroepen.

Merkwaardig is, dat het de zouten der zware metalen zijn, waarvan we per analogiam mogen vermoeden, dat ons lichaam ze in kleine hoeveelheden noodig heeft, welk vermoeden versterkt wordt door het feit, dat we ze ook in de chemische analyses der organen aantreffen, terwijl de zouten der lichtere metalen behooren tot de tweede groep, waarvan de hoeveelheid door quantitatieve analyse is vast te stellen.

Bij dergelijke stoffen ontwikkelt zich voor de pharmacodynamie

een dualistisch beginsel; er is namelijk een zekere toevoerbreedte, zoowel in het positieve als in het negatieve, die valt binnen het bereik der voedingsleer en der physiologie en een tweede, die valt binnen het gebied der pharmacodynamie, zelfs der toxicologie.

Onder de zouten is het NaCl wel het onschuldigst; K, Mg en Ca verbindingen oefenen echter, krachtens hun metaalion een sterk toxische werking uit op verschillende weefselsoorten.

Voor de physiologische verrichting van de cel is het van geen belang in welken vorm het metaal toegevoerd wordt, als chloride, als sulfaat of op eenige andere wijze; het is om het element zelf te doen, de zuurrest is van minder belang, mits deze op zichzelf niet toxisch werkt.

Van therapeutisch standpunt is men allicht geneigd een zekere voorliefde te koesteren voor die agentia, die aan het lichaam niet vreemd zijn, die zich reeds het burgerrecht hebben verworven en waarvan de toepassing eigenlijk neerkomt op een gemodificeerde diëettherapie; en onder deze lichtere metalen is er geen, dat zich reeds zoozeer in de therapie heeft ingeburgerd als het calcium, toegepast ongeveer op alles, terecht of ten onrechte: modeartikel bij uitnemendheid. De jaren zullen eens beslissen, wat hiervan juist was, doch nu reeds valt te constateeren, dat onder het vele fictieve de grond der waarheid niet ontbreken zal. Zooals altijd zal ook hier wel het parool gelden: In mediis tutissimus ibis; zich wachtend voor overdrijving door te groote vriendschap voor 't moderne en de modetherapie, maar ook voor vastroesting in het oudere, waartoe men zoo gemakkelijk komt, als men reeds zoovele sterren heeft zien opkomen, maar ook weer zien ondergaan.

Een merkwaardigheid is nog, dat we hier te doen hebben met een stof, die in het lichaam in groote depôts voorhanden is, namelijk in het beenstelsel. Wanneer het beenstelsel plotseling al zijn kalk losliet, zou het individu het niet lang meer maken; en omgekeerd, wanneer het beenstelsel tijdig alle kalk absorbeerde, zou het niet gemakkelijk gelukken iemand met calcium te vergiftigen.

De cel, die gewoon is Ca af te zetten, weigert dit op korten termijn te doen; de cel, die dit niet gewoon is, b.v. de zenuwcel, is gedwongen op te nemen en wordt zoodoende oorzaak van ern-

stiger gevolgen voor het individu. Dit geeft ons wel een eigenaardigen kijk op wat we zouden kunnen noemen de inertie van het celleven.

Een andere stof, die in het lichaam in depôts ligt opgeslagen, is het vet en merkwaardig is wel, dat de vetopname en — loslating in de vetdepôts veel gemakkelijker schijnt te gaan dan Ca opname en — loslating in het beenstelsel, teleologisch vermoedelijk hierop berustend, dat het vetweefsel een bewaarplaats is voor reservevoedsel, terwijl het beenstelsel de kalk noodig heeft als noodzakelijk bestanddeel voor eigen stevigheid.

We bezitten nu tal van gegevens omtrent de werking van calcium op spier- en zenuwweefsel en deze twee zijn een onafscheidelijk bestanddeel van de meeste organen.

Voor geen van beide weefsels is calcium indifferent en voor zijn werking hebben we nog onderscheid te maken tusschen centraal en peripheer, sympathisch en parasympathisch zenuwweefsel, tusschen dwarsgestreept en glad spierweefsel en waar onze viscerale organen uit een mengsel van dit alles bestaan, zal de eindwerking van het calcium resulteeren uit het biologisch product van al deze grondfactoren, nog vermeerderd met de werking op de celtusschenstof, zooals die bestaat volgens de colloïdtheorie van Höber en verder met alle functies, die we niet kennen.

Het doel van dit proefschrift is wat meer licht te laten schijnen op den invloed van calcium op zenuw- en spierstelsel en de aannemelijkheid te verdedigen van eventueel electieven invloed.

HOOFDSTUK I.

De Invloed van Ca op het Centrale Zenuwstelsel.

De kalmeerende werking van calciumchloride op het C.Z.S. is niet te miskennen.

Wanneer men een rana esculenta van ± 40 Gr. een hoeveelheid $CaCl_2$ inspuit van 25 m.Gr., dan ziet men al spoedig een soort somnolentie optreden, de actieve houding verdwijnt en de kikvorsch doet geen pogingen meer om te ontkomen, als men hem niet bepaald handtastelijk te lijf gaat; en ook dan is zijn verzet veel geringer dan bij een normalen kikker.

De inspuitingen worden steeds verricht door de canule, ter hoogte van den mondbodem, door de huid te brengen en vandaar, door het lymphseptum heen, in den buiklymphzak, waardoor uitvloeien vrijwel uitgesloten is.

Wanneer men een weinig te veel $CaCl_2$ inspuit sterft de kikvorsch na verloop van eenigen tijd. Bij sectie blijkt, dat het hart in systole stilstaat.

Franke [1]) spoot 1 c.M^3 1% $CaCl_2$ oplossing in den ruglymphzak van een kikvorsch, zag dan in de zwemvliezen den bloedsomloop langzamer worden, terwijl het hart in diastole stilstond.

Ik veronderstel, dat Franke hier werkte met kikvorschen van veel minder lichaamsgewicht, daar een kikker van 50 Gr. niet sterft aan 10 m.Gr. $CaCl_2$.

Bovendien heb ik bij mijn proeven nooit bemerkt, dat een cor in diastole stilstond bij $CaCl_2$ vergiftiging.

[1]) Franke: Diss. Würzburg. 1889.

Wanneer Franke rechtstreeks in het vaatsysteem injiciëerde, zag ook hij altijd het cor in systole stilstaan. Op de bevordering der systole door calcium hoop ik later terug te komen.

Franke nu kwam tot de conclusie, dat $CaCl_2$ sterken invloed heeft op het C.Z.S. *Binet*[1]) 1892, komt tot dezelfde conclusie.

De oudste auteur hieromtrent is vermoedelijk *Mickwitz*[2]) 1874. Hij zag bij injectie van proefdieren de reflexprikkelbaarheid verdwijnen, alsook het uiten van pijngevoel.

Naast onderzoekingen over kalkinwerking staan die over kalkonttrekking door middel van Na oxalaat, Na fluoride en vele andere.

Op de eerste plaats is het de vraag, of het geoorloofd is Na oxalaat intoxicatie zoo maar zonder meer als een zuivere decalcificatie aan te merken en een eventueele eigen toxische werking van het zuringzuur radicaal als afwezig te beschouwen. Ter verdediging van dit standpunt wil ik verwijzen naar de volgende auteurs:

Schlick[3]) zegt: Na F is giftig door zijn kalk onttrekkende werking en grondt deze uitspraak vooral op het gunstige resultaat van NaF therapie bij $CaCl_2$ vergiftiging.

Sarvonat en Roubier[4]) behandelen de werking van oxaalzuur en sluiten zich aan bij het standpunt der zuivere decalcificatie; 1° omdat de verschijnselen dezelfde zijn; 2° omdat de calciumtoevoer de verschijnselen van oxaalzuurvergiftiging doet verminderen.

Schütz[5]) vermeldt hoe Na oxalaat de magnesiumwerking versterkt, en hij verklaart dit verschijnsel door het feit, dat het 't calcium wegneemt.

Starkenstein[6]) zegt, dat in aequimoleculaire oplossing Na F giftiger is dan Na oxalaat en dit weer giftiger dan Na phosphaat, zulks tengevolge van meer of minder volledige Ca onttrekking.

---

1) Binet: Naturw. Rundschau 1892, 565.
2) Mickwitz: Diss. Dorpat 1874. Untersuchungen über die physiol. Wirkungen der Salze der Alkaliën und alk. Erden.
3) Schlick: Inaug. Diss. München 1911.
4) Sarvonat en Roubier; Arch. med. exper. 1911, H5, 585-602.
5) Schütz: Zt. f. Balneologie VIII, 1915, 11-12.
6) Starkenstein: Wiener Klin. Wochenschr. 25, H30, 1235. 1913.

$CaCl_2$ kan reddend optreden als tegengift.

Typisch is het zuivere antagonisme, dat bestaat tusschen Ca- en oxalaatvergiftiging.

Sabattani[1]) bracht op het blootgelegde ruggemerg zeer kleine doses decalcificeerende stoffen; een heftige prikkeling, zelfs tetanus, trad dan op in correspondeerende lichaamszijde. Applicatie van Ca zouten had een tegengesteld effect. In verband hiermede is ook van belang de toepassing bij spasmophilie.

Rosenstein[2]) raadt aan den zuigeling 100 c.M^3 3 % oplossing $CaCl_2$ toe te dienen; dit heeft vermindering der verschijnselen ten gevolge.

Dit is heel iets anders en staat ook geheel onafhankelijk van de theorie, dat een Ca deficit de oorzaak der tetanie zou zijn, zooals dit o.a. door *Quest* en *Schabad*[4]) tegenover *Stoelzner*[5]) verdedigd is. Wanneer dit waar was, zou deze therapie wel zeer rationeel zijn.

Dit doet echter niets af aan het feit, dat $CaCl_2$ de zenuwcellen kalmeert en als zoodanig gunstig effect op spasmophilie kan hebben.

Bij mijn eigen onderzoek heb ik herhaaldelijk opgemerkt, dat een te ruime doseering eener oxalaatinjectie voor den kikvorsch zeer funeste gevolgen heeft.

Als men bij een rana esculenta van 50 Gr. een hoeveelheid Na oxalaat subcutaan inspuit van 8 à 10 m.Gr., dan wordt het dier spoeding onrustig, de extremiteiten beginnen eerst lichte contracties te vertoonen en geraken weldra in voortdurende beweging, zoo ongeveer het midden houdend tusschen tremor en athetose. Dan volgen krampaanvallen over het geheele lichaam, ongecoördinairde sprongen en opisthotonus en daarna treedt de dood in.

Het doorsnijden van den nervus ischiadicus doet den betreffenden poot tot rust komen.

Het geheel is in overeenstemming met het symptomencomplex, zooals we dit in de pathologie van den mensch kennen.

---

[1]) Sabattani: Arch. Italiennes de Biol. 36. 416, 1901.
[2]) Rosenstein: Calc. und Spasmophilie Jahrb. f. Kinderheilk. 72, 154, 1910.
[3]) Quest: Monatschr. f. Kinderheilk. IX, 7, 1910.
[4]) Schabad: Monatsch. f. Kinderheilk. IX, 25, 1910.
[5]) Stoeltzner: Monatschr. f. Psych. u. Neurol. 1909, H1, 25.

Het Calcium deficit bij tetanie wordt ook verdedigd door *Mac Callum* en *Vogel.* [1])

E. Meijer [2]) gaf een patiente met eclampsia gravidarum Na Cl-vrij voedsel, daarna $^{8}/_{200}$ $CaCl_2$ mixtuur. De krampen hielden op, kwamen echter onmiddellijk weer terug, zoodra men weer gewoon voedsel toediende.

De remmende invloed op 't C.Z.S. blijkt ook bij de ademhaling.

Stokvis [3]) vermeldt, hoe bij een konijn bij intraveneuze inspuiting van 150—200 m.Gr. $CaCl_2$ een belangrijke vertraging in de ademhaling ontstond. Hij verklaart dit als remming van de centra in het verlengde merg.

Ook *Haffner* [4]) is van meening, dat Ca een rechtstreeksche verlamming van het ademhalingscentrum geeft. Hier keert hij zich vooral tegen *Schlick* [5]) die beweerde, dat Ca de ademhaling weer opwekt. Dit is echter een reflex, die niet langs de vagus gaat, maar blijft bestaan na vagotomie en deze zou volgens Haffner het gevolg zijn van longstuwing door hartverlamming, terwijl de Anspruchfähigkeit van het ademhalingscentrum nog intact is.

Bij cerebraalwaarts gerichte calciuminjectie in het vaatstelsel treedt verlangzaming, bij injectie in de Vena jugularis naar het hart toe daarentegen versnelling van de ademhaling op.

Een anderen vorm van zenuwweefselkalmeering vinden we bij toepassing van het Ca tegen krampgiften.

Hier begeven we ons echter op een terrein, waar het moeilijk wordt de plaats van aangrijping van het calcium te localiseeren. Gesteld het geval van een bepaald krampgift en $CaCl_2$ blijkt als antidotum dienst te kunnen doen, dan blijft het nog de vraag, waar Ca aangrijpt; aan de ganglioncel, aan het periphere neuron, aan het nerveuze eindapparaat in de spier of ten slotte aan het spierweefsel zelf.

Januschke en *Masslow* [6]) verklaren, dat calcium geen invloed

---

1) Mac Callum en Vogel: Jl. of exp. Med. XVIII. 6-618, 1913.
2) E. Meijer: Therap. Monatshefte 25-7-411-1911.
3) Stokvis: Voordrachten over Geneesmiddelleer II 465.
4) Haffner: Arch. intern de Pharmacod. 23-37, 1913.
5) Schlick: Inaug. Diss. München 1911.
6) Januschke u. Masslow Z.s. exp. Med. IV H2 149-176.

heeft op experimenteel veroorzaakte krampen. Zij beweren, dat bij vóórbehandeling met Ca de krampgiften langzamer geresorbeerd worden.

Tot een eenigszins andere conclusie komt *Yagi* [1]). Hij werkte met verschillende krampgiften, als strychnine, coffeïne, guanidine, carbolzuur en picrotoxine en vond, dat Ca in staat is bij de drie eerstgenoemde vergiften de werking te voorkomen, echter niet bij carbolzuur en picrotoxine. Volgens hem grijpt calcium peripheer aan, omdat het bij subc. injectie de guanidinekrampen voorkomt, die hun aangrijpingspunt aan de peripherie hebben.

Picrotoxine en carbolzuur zouden echter te heftige impulsiën uitzenden, die door Ca niet tegengehouden kunnen worden. Deze twee giften grijpen aan in de medulla oblongata en dit geeft zulk een heftigen prikkel, dat Ca niet remmen kan.

Nu vervolgt Yagi: „curare en fugugift gedragen zich in een bepaald stadium dezer vergiftiging evenals calcium ten opzichte dezer krampgiften." De conclusie schijnt dus gewettigd, dat calcium in staat is een curareachtige werking te ontvouwen.

In hetzelfde artikel verklaart Yagi echter, dat calcium zijn werking op de spiersubstantie zelf uitoefent.

Om dat te bewijzen legt hij van een kikvorsch de eene gastrocnemius in een $CaCl_2$ oplossing van 0,7 %, de andere in Ringersche vloeistof, laat ze er 5 uur in en onderzoekt dan het verband tusschen prikkel en hefhoogte.

Hierbij blijkt, dat bij de Ringerspier bij kleinen prikkel de hefhoogte grooter is dan bij de calciumspier.

Daarna deed hij dezelfde proeven met gecurariseerde spieren en uit het volkomen parallelle verloop trekt hij de conclusie, dat Ca op de spiersubstantie zijn remming uitoefent.

Hier nu hebben we kennis gemaakt met de in hooge mate gecompliceerde werking van calcium.

In de eerste plaats is zijn invloed op het centraal zenuwstelsel aannemelijk gemaakt. Vermoedelijk zullen de krampgiften de werking van Ca ook hier ondervinden, doch in dit geval zal dat

---

[1]) Yagi: Arch. intern de Pharmacod. XXII 259 1912.

niet gemakkelijk te bewijzen zijn, als men met Yagi aanneemt, dat het aangrijpingspunt peripheer te zoeken is. Yagi verdedigt dit op grond van zijn guanidineproeven.

Alvorens nu over te gaan tot de bespreking van den invloed van Ca op de dwarsgestreepte spier, wil ik nog eerst een hoofdstuk wijden aan zijn werking op eenige dubbel geïnnerveerde organen, waarmede de invloed op C. Z. weefsel in nauw verband staat. Voor de werking op den darm is als onderwerp van eigen onderzoek een later hoofdstuk gereserveerd.

HOOFDSTUK II.

Invloed bij dubbele Innervatie.

Invloed van Ca op Spier- en Zenuwweefsel van de Long.

Bij den gezonden mensch is van het spier- en zenuwstelsel van de long weinig functie te constateeren. In één bepaald ziektebeeld treedt echter een sterk verhoogde functie van deze weefsels op, namelijk bij het asthma bronchiale.

De theorieën omtrent het ontstaan van dit ziektebeeld zijn in 't kort de volgende:

1. Wintrich: Kramp van de bronchiaalspier.
2. Weber: Acute vaatparalyse met doorlaatbaarheid van den vaatwand.
3. Donders: Vagotonie + verhoogden inthrathoracalen druk.

Deze drie theorieën verklaren vermoedelijk alle drie hetzelfde en vallen waarschijnlijk te zamen onder het begrip der verhoogde vagotonie, zooals dit beschreven is door Eppinger en Hess.

4. Van Leyden: Peracute catarrh.

Deze laatste theorie is zeer hypotetisch, de causa van deze catarrh geheel in 't midden latend.

Waar we hier geen oorzaken kennen, die vanuit de luchtwegen deze catarrh doen ontstaan, ligt het voor de hand er een interne oorzaak voor aan te nemen en te dier zake kan men zich gevoeglijk aansluiten bij een der drie andere theorieën, vooral blijvend in het beeld der Webersche theorie. Deze theorieën zijn niet met elkaar in tegenspraak, zijn naast elkaar bestaanbaar en komen er alle op neer, dat het sympathisch evenwicht in parasym-

pathische richting verschoven is, of m.a.w., dat het quotient $\frac{\text{parasympathicotonie}}{\text{sympathicotonie}}$ grooter geworden is. (zie hoofstuk IV).

De theorie van Hugo van Bamberger kan hier, als onjuist gebleken, terzijde worden gelaten.

Alvorens hier nader op in te gaan, wil ik eerst vermelden, in hoeverre de gegevens der physiologie de mogelijkheid van bovenvermelde theorieën meer plausibel maken.

Een eerste vraag is: Heeft de long wel vasomotoren? Hieromtrent zijn onderzoekingen gedaan door *Cloëtta* en *Anderes* [1]), alsmede door *Weber* [2]), die den invloed naging van de gecompliceerde organische verbinding „Imido" op de longvaten.

Cloëtta en Anderes zeggen, dat het vasoconstrictie geeft; Weber echter beweert; vasodilatatie. Waar zit hier de oorzaak van het verschil in uitkomst? Dit schijnt wel op het verschil in werkmethode te berusten.

Weber onderbindt de bronchus van een long en brengt een kwab in een plethysmograph. Voor het overige past hij kunstmatige ademhaling toe.

Cloëtta daarentegen bindt de geheele linker long aan de hilus af en meet den pulmonalisdruk in de stomp. De rechter long sluit hij in een plethysmograph, die meteen dient om in deze long kunstmatige ademhaling te doen plaats hebben, onder toevoer van zuivere zuurstof bij reguleerbaren druk. Hij heeft zoodoende geen atelectische long te onderzoeken, zooals Weber.

Voor de proef zelf wordt een oogenblik de kunstmatige ademhaling stilgezet en dan concludeert hij uit het plethysmogram tot vasoconstrictie.

Wat hier de juiste methode is, wil ik in het midden laten; maar ik geloof toch wel te mogen aannemen, dat hier iets ten gunste der aanwezigheid van vasomotoren bewezen is. Ook van Nederlandsche zijde is veel geschreven over het asthmavraagstuk.

En wat nu het aanwezig zijn van een antagonistischen invloed tusschen vagus en sympathicus betreft, omtrent de werking op de bronchiaalmusculatuur, zooals dit zou passen in het kader van de

[1]) Cloëtta en Anderes: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 76, 125.
[2]) Weber: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, 393.

theorie van Wintrich, hierover heb ik met belangstelling het artikel van *Brandes*[1]) gelezen in het Ned. Tijdschr. voor Geneeskunde.

Aan dit artikel wil ik eenige gegevens ontleenen.

Einthoven toonde in 1892 aan, dat vagusprikkeling kramp van de bronchiaalspier geeft. Weber deed bij zijn proefdieren vagotomie en sneed het halsmerg door. Nu bleek, dat prikkeling van het periphere merg dilatatie der bronchiën gaf. Deze prikkel moest langs sympathischen weg verloopen zijn. Hiermede is dus wel de antagonistische invloed op de bronchiaalmusculatuur bewezen.

Op deze wijze ging *Weber*[2]) ook het effect na van de verschillende geneesmiddelen, o.a. van muscarine, atropine, adrenaline enz.; daarbij bleek, dat deze zich houden aan de gewone regels van parasympathische of sympathische prikkeling en verlamming.

Voor adrenaline echter bestaat een uitzondering. Na kortstondige vasoconstrictie volgt een vasodilatatie in de long.

Merkwaardig is het wel, dat adrenaline, dat overal elders constrictie geeft van de bloedvaten, behalve bij het hart, waar adrenaline de functie van het orgaan zelf verhoogt en in overeenstemming daarmede ook de toevoerende arteries verwijdt, omdat teleologisch dezelfde zenuwvezels, die functievermindering geven, ook vasodilatatoren zijn, hier nu eens anders zou werken. Adrenaline onttrekt zich hier dus ook niet aan den algemeenen regel de sympathicusuiteinden te prikkelen.

Nu zou het zeer merkwaardig zijn, dat de sympathicus, die in de long bronchodilatatie geeft, vasodilatatie zou geven, waarbij dan tevens vaststaat, dat de (asthma) theorie van Weber, omtrent het ontstaan van asthmabronchiale, onjuist is, want dan zou adrenaline, dat een ant- asthmaticum is, de bestaande vasodilatatie nog eens eerst gaan verergeren en geen gunstig effect kunnen hebben. Zoolang dus adrenaline nog als ant-asthmaticum bekend staat, is minstens één der Webersche theorieën onjuist: òf asthma berust niet op vasodilatatie, òf adrenaline geeft geen vasodilatatie. En hierbij denk ik weer aan het verschil in resultaat tusschen de onderzoekingen van Cloëtta en Weber, waarbij het den schijn heeft, of alles slechts door een verschil in werkmethode is te ver-

[1]) S. Brandes: Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1918, 10, 696.
[2]) Weber: Arch. f. Physiol. 1914, 63.

klaren. Weber zelf is later ook ten deele hierop teruggekomen. Ook uit sectieverslagen is wel gebleken (*Falta, Bertelli* en *Schweger* [1]), dat adrenaline de long anaemisch maakt, zoodat deze kwestie wel als opgelost is te beschouwen.

Resumeerende is dus de conclusie gerechtvaardigd, dat de pharmacodynamische gegevens volkomen in overeenstemming zijn met de heerschende asthma-theorieën.

Atropine verlamt de parasympathicus peripheer en maakt daardoor het sympathisch quotient kleiner, omdat de teller kleiner wordt en herstelt zoodoende bij asthma het sympathisch evenwicht.

Ditzelfde effect bereikt adrenaline door de sympathicus peripheer te prikkelen, wat vergrooting van den noemer ten gevolge heeft en dus verkleining van het sympathisch quotient $\frac{\text{parasympathicus}}{\text{sympathicus}}$.

Ik zal hier niet alle ant-asthmatica opsommen; sommige, als bovengenoemde, werken meer causaal, andere meer symptomatisch, als expectorans, b.v. liquor ammoniae anisatus en andere.

Alleen het $CaCl_2$ wil ik nader mijn aandacht schenken, omdat het in de praktijk bewezen heeft een bruikbaar middel te zijn.

Vermelding verdienen hier de onderzoekingen van *Curt Kayser* [2]). Hoe hij precies werkte is mij niet bekend, daar ik slechts een referaat omtrent zijn arbeid en niet den oorspronkelijken tekst heb kunnen machtig worden.

Hij maakte konijnen met pituitrine asthmatisch en bereikte gunstige resultaten met het subcutaan toedienen van calcium gillatine. Bovendien komt hij tot de overtuiging, dat Ca werkt op de *zenuweinden* van de bronchiaalmusculatuur.

Er is echter nog een andere verklaring te vinden en wel deze: Höber heeft zijn colloïdtheorie opgesteld en hierin gezegd, dat toepassing van calcium de colloïdstoffen als 't ware steviger maakt, misschien doet stollen, althans tengevolge heeft, dat de vaatdoorlaatbaarheid kleiner wordt.

Over dit kleiner worden der vaatdoorlaatbaarheid zal ik nog spreken, waar wordt gewezen op het groote belang voor de prophylaxe van ontstekingen, dat aan calcium wordt toegeschreven

[1]) Flalta, Bertelli en Schweger: Zt. f. klin. Med. 1910, bladz. 23.
[2]) Curt. Kayser: Zt. exp. Pathol. XVI, 369, 1914.

Deze theorie van Höber is natuurlijk uitstekend geschikt om als basis te dienen voor de asthmatheorie van Weber, die een vermeerderde vaatdoorlaatbaarheid aansprakelijk stelt. Voor de andere theorieën kan die van Höber echter minder goed als grondslag aangenomen worden.

Het is moeilijk met zekerheid te zeggen, wat de juiste verklaring is. Ook is het zeer aannemelijk, dat beide opvattingen in overeenstemming zijn met de werkelijkheid. Men bedenke echter, dat in verband met de meer moderne vagotonie-opvattingen, waarover later, de eerste beschouwing niet geheel valt weg te cijferen.

De Invloed van Ca op Spier- en Zenuwweefsel van het Hart.

Waar hier bij de long reeds is gebleken en bij de bespreking van den darm nog blijken zal, de hooge waarschijnlijkheid en de groote aannemelijkheid van den invloed van calcium, die zich bij de dubbel geïnnerveerde organen uit als een relatief sterker remming van het parasympathische, of, wat hetzelfde is, als relatieve prikkeling van het sympathische systeem, komen we tot de vraag, hoe deze verhoudingen zijn bij het orgaan, waar zich de normale verhouding juist omkeert, waar de sympathicus de vasodilatator en bevorderaar der functie, de parasympathicus daarentegen de rem van alle functie wordt. Eerst wil ik hier een reeks van proeven opsommen, die genomen zijn met uitgesneden harten. De literatuuropgaven zijn ten deele aan de dissertatie van *Offringa* [1]) ontleend. Vooral de proefnemingen van *Ringer* [2]) in 1802 waren het, die bewezen, hoezeer de aanwezigheid van calcium voor het langeren tijd laten functioneeren van het uitgesneden kikkerhart noodig is.

Rusch [3]) deed dergelijke ervaringen op bij zijn onderzoekingen met het kattenhart.

In dezelfde richting werkte ook *Kaliubko* [4]), die experimenteer-

---

[1]) Offringa; Academisch Proefschrift. Groningen 1911.
[2]) Ringer: Journ. of Physiol. 3, 380.
[3]) Rusch; Pflüger's Arch. 73, 535.
[4]) Kaliubko: Pflüger's Arch. 90, 461.

de omtrent „Wiederbelebung" van harten, wat zelfs bij menschen, vele uren na hun dood nog mogelijk was.

Hier bleek in 't algemeen, dat 0,2 ‰ $CaCl_2$ de meest gelukkig gekozen concentratie was en Ringer was het, die wees op 't antagonisme tusschen K en Ca-zouten bij het hart.

Uit deze onderzoekingen valt dus de conclusie te trekken, dat Ca ook noodzakelijk is voor de voeding van het hart. Hier vinden we het calcium dus terug in zijn gewone rol van voedingszout.

Wat gebeurt er nu, wanneer het hart een meer dan physiologische hoeveelheid Ca ter beschikking krijgt?

Rutkewitsch [1]) geeft door zijn doorstroomingsproeven antwoord op deze vraag.

Hij werkte hier met uitgesneden harten en beschrijft hoe 0,002 % $CaCl_2$ doorstrooming een versnelde hartactie geeft; 0,02 % geeft langzamer hartactie. Nog duidelijker wordt de vertraging bij 1 ‰ Het uitgesneden hart b.v. vertoonde een frequentie van 120 slagen; bij 1 ‰ daalde dit aantal op 80.

Wat de versnelling door verminderd Ca gehalte betreft, nog het volgende:

Busquet en *Pachon* [2]) deden ook doorstroomingsproeven en beschreven hoe bij uitsluitend gebruik van Na Cl oplossing de remmende functie spoedig verdwenen was.

Toevoer van Ca herstelde dit en de vagus bleef remmen. Dit doet denken aan de Ca onttrekking door oxalaten, die, wat het hart betreft, o.a. onderzocht is door *Januschke* [3]). Deze zag eerst tachycardie optreden, daarna bradycardie en kamerdiastole, toen n.l. de onttrekking zoover gegaan was, dat het normale celleven onmogelijk was geworden.

Hiernaast staan een aantal proeven over invloed van calcium op de hartswerking, waarbij het cor in situ gelaten werd.

Langendorff en *Hueck* [4]) constateerden, wanneer ze 5 $c.M^3$ 2 % $CaCl_2$ oplossing in de vena jugularis injiciëerden, hoe de

---

1) Rutkewitsch: Pflüger's Arch. 129, 487.
2) Busquet en Pachon: Journ. de Path. et de Phys. gén. 11, 807, 1909.
3) Januschke: Arch. f. exp. Path. u. Therap. 61, 363.
4) Langendorff en Hueck: Pflüger's Arch. 96, 473.

bloedsdruk in de carotis toenam, de contractie versterkt werd en de polsfrequentie toenam. Zij wijzen erop, dat door de meerdere bloedsdoorstrooming de temperatuur van het hart zal stijgen en hierom meenen ze te mogen aannemen, dat dit de meerdere frequentie verklaart. Dit verschijnsel vindt men n.m.l. bij het zoogdierhart, maar nooit bij het kikkerhart. Deze auteurs zijn verder van oordeel, dat calcium een positief inotropen en bathmotropen invloed heeft.

Bij toevoer van meer calcium zijn de verschijnselen een weinig anders.

Reeds in 1874 beschreef *Mickwitz* [1]) hoe injectie van 200-300 m.Gr. $CaCl_2$ de bloedsdruk deed stijgen en de frequentie van den hartslag deed toenemen; grootere doses echter geven bloedsdrukdaling en bradycardie.

Rutkewitsch heeft ook gewerkt met in situ gelaten hart.

Hij bracht een hond onder narcose. De arteria femoralis verbond hij met een manometer. Na tracheotomie paste hij kunstmatige ademhaling toe, curariseerde den hond, nam daarna het sternum weg en opende het hartzakje. Dan prikkelde hij de R.N. vagus met een inductorium volgens Du Bois-Reymond bij rolafstand van 16 c.M. Daarna gaf injectie van 0,1 Gr. $CaCl_2$ in de V. jugularis bradycardie, krachtige contractie en bloedsdrukstijging. Vagotomie had tachycardie tengevolge; er was dan geen bradycardie meer te verkrijgen door $CaCl_2$ injectie. De bradycardie wordt ook voorkomen door atropinisatie en ook door ruggemergsdoorsnijding. De verhoogde bloedsdruk doet dus via ruggemerg en vagus zijn invloed op het hart gevoelen. Daarom neemt hij aan, dat verhoogde bloedsdruk de centra van de vagus prikkelt. Bovendien meent Rutkewitsch, dat $CaCl_2$ de hartspier zou prikkelen en ook de periphere vagus.

Op eenigszins overeenkomstige wijze werkte *Cazzola* [2]).

Hij gaf intraveneuze $CaCl_2$ injectie bij een konijn. Geringe dosis gaf verhoogd effect bij vagusprikkeling. Hooge doses ver-

---

[1]) Mickwitz: Diss. Dorpat 1874.
[2]) Cazzola: Arch. di Fis. XI, 89-111.

minderen dit effect of heffen het op. Bij ontkalking wordt de electrische prikkelbaarheid opgeheven.

Op geheel andere wijze werkte *Winterberg* [1]). Hij meent uit zijn onderzoekingen te mogen concludeeren, dat een maatstaf voor vaguswerking gevonden kan worden in het optreden van Herzflimmern, geconstateerd door 't electrocardiogram.

Winterberg meent op dezelfde wijze gevonden te hebben, dat muscarine echte vagusprikkeling geeft. Evenzoo gaat het met calcium: een injectie van 0.5—1 c.M[3]. 10—15 % subcutaan doet den bloedsdruk stijgen, geeft verhoogde contractiehoogte en de frequentie neemt een weinig af.

Vagusprikkeling geeft soms flimmern, doch niet zoo constant als physostigmine. Het toedienen van een nog grootere dosis $CaCl_2$ geeft constant aanleiding tot flimmern.

De vagusprikkeling bevordert het flimmern, terwijl de accelerantes het tegengaan. Daarom zou flimmernbevordering gelijk staan met vagotonie en zou calcium dus vagotonisch werken.

Wanneer men vooruit atropine toedient, wordt het flimmern, tengevolge van $CaCl_2$ injectie, niet voorkomen.

De auteur oppert daarom het vermoeden, dat calcium misschien prikkelend werkt op het hart, met uitsluiting van het remmend apparaat. Atropine werkt wel antagonistisch ten opzichte van physostigmine om flimmern te beletten.

Hier heb ik de meening weergegeven van enkele op den voorgrond tredende auteurs van oudere en nieuwere richting. Hiernaast kan ik nog vermelden, hoe *Grosz* [2]) er op wijst, dat calcium positief inotroop, dromotroop en chronotroop werkt; ook zijn er nog auteurs, die $CaCl_2$ als cardiotonicum wenschten te zien ingevoerd, zooals *Loeper* en *Boveri* [3]) en evenzoo *Brunton* [4]).

Het heeft me eenigszins bevreemd, waar ik ter eener zijde hoorde spreken van positieve inotropie, positieve bathmotropie (Langendorff en Hueck), van positieve chronotropie en dromotropie (Grosz),

---

1) Winterberg; Pflüger's Arch. 117, 223, 12?, 361.
2) Grosz: Pflüger's Arch. 99, 264, 1903.
3) Loeper Boveri: Semaine medicale 1907.
4) Brunton: The British med. Journ. 1907.

waardoor ik den indruk kreeg, dat calcium wel een sterke vagusparalyse moest geven, er andere auteurs zijn, als Rutkewitsch en Winterberg, die juist een vagusprikkeling aannemen, zij het ook op geheel verschillende gronden.

Het wil mij voorkomen, dat op dit gebied nog meer licht dient te worden ontstoken.

Van critiek op deze onderzoekingen wil ik mij onthouden, omdat ik mij niet voldoende thuis gevoel in de moderne hartsphysiologie; maar waar we elders zoovele feiten vinden, die pleiten voor den paralyseerenden invloed van calcium, ligt het wel eenigszins voor de hand, dat zich hier plotseling een prikkelende werking zou kunnen openbaren, vooral, waar hiernaast nog feiten staan, die een vagusparalyse zeer aannemelijk maken. We hebben hier weer het complex van invloeden op vagus en sympathicus en op de spier zelf, welke laatste invloed, beschouwd van het standpunt der myogene hartstheorie, van niet te onderschatten belang kan zijn.

Wat eenige andere dubbel geïnnerveerde organen betreft, zij nog het volgende opgemerkt.

Bloedvaten vernauwen zich sterk door invloed van calcium, zooals *Haffner*[1]) beschreven heeft.

Het is mij ook meermalen opgevallen hoe de overlevende darm plotseling veel bleeker van kleur wordt, wanneer het Ca-gehalte der omgeving stijgt. Vgl. hoofdstuk IV. We hebben hier dus weer een verandering in het sympathisch quotient in negatieve richting, of een invloed, die aan het spierweefsl zelf is toe te schrijven.

Wat de pupil betreft zijn de resultaten nog niet voor definitieve verklaring vatbaar. Bekend is, hoe de pupil bij oxaalzuurintoxicatie afwisselend nauw en wijd is, door prikkeling van sympathisch en parasympathisch zenuwapparaat, waarbij beurtelings het eene overwegenden invloed uitoefent boven het andere.

Hierop is de aandacht gevestigd door *H. H. Meijer*[2]). Hij beschreef ook, hoe de pupil door calciumtoevoer getemperd wordt in zijn gevoeligheid voor adrenaline. Ditzelfde vermelden Chiari en Fröhlich.

---

[1]) Haffner: Arch. int. de Pharmac. 23, 37, 1913.
[2]) H. H. Meyer: Münch. med. Wochenschr. 1910, 2277.

Deze deden het volgende experiment. Om 10 uur 's morgens brachten ze bij een proefdier in beide oogen 3% Na oxalaatoplossing, rechts bovendien adrenaline. Om 3 uur 's middags bestond rechts mydriasis, links miosis. Toen werd 3% $CaCl_2$ oplossing ingedruppeld. Rechts veranderde de mydriasis in miosis, links bleef de miosis bestaan. Hier zien we dus weer, hoe Ca de adrenalinewerking tegengaat, terwijl we gezien hebben, hoe calcium en adrenaline beide het sympathisch quotient in negatieve richting veranderen, iets, wat eenigszins doet denken aan een antagonisme calcium-magnesium.

Verder beschrijven ze nog hoe 3% oxalas natricus bij een kat maximale miosis geeft, waar dus het onttrekken van calciumchloride het sympathisch quotient in positieve richting verandert. Overigens zijn de onderzoekingen over calciumwerking op de pupil niet zoover gevorderd, dat hierover een definitief oordeel kan geveld worden. Evenmin is dit het geval met verschillende andere dubbel geïnnerveerde organen, zooals uterus, speekselklieren enz.

Tenslotte wil ik hier nog enkele gegevens uit de kliniek ver melden.

Het artikel van onzen landgenoot *Klinkert*,[1]) over eosinophilie in het Ned. Tijdschr. voor Geneeskunde, bracht me nog eens duidelijk voor den geest, die ziekelijke afwijkingen, die op te vatten zijn als veroorzaakt door vagotonie. Eenige der voornaamste wil ik hier opsommen, n.l.:

het asthma bronchiale,
jicht en zijn lichtere vorm: het rhumatisme goutteux der Franschen,
urticaria,
rhinitis nervosa,
hooikoorts,
epilepsie in bepaalde vormen,
migraine, voor sommige gevallen aangetoond,
angioneurotisch oedeem.

Nu is het mij opgevallen, dat calcium tegen vele dezer ziekten als geneesmiddel is aanbevolen.

---

1) D. Klinkert: Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1917, 23, 2039.

Bij de bespreking der ontstekingvoorkomende werking van $CaCl_2$ op de long, zagen we, hoe het in staat is gunstigen invloed uit te oefenen, teneinde den asthma-aanval te voorkomen.

Als middel tegen jicht wordt het aanbevolen door *Lehmann* [1]), *Posner* [2]) en *v. Noorden* [3]). De resultaten bij urticaria en rhinitis catarrhalis werden beschreven door *Chiari* en *Januschke* [4]), zooals we in hoofdstuk V nader zullen zien.

De invloed op hooikoorts wordt beschreven door *Hoffmann* [5]), die beweert, dat calcium een verhoogde drempelwaarde geeft, doch geen genezing.

Volgens *Emmerich* en *Loew* [6]) daarentegen kan wekenlange behandeling met 3 Gr. $CaCl_2$ per dag hooikoorts voorkomen. Dan bestaat er nog een bepaalde vorm van epilepsie die tot de vagotonische gevolgen zou behooren.

Waar sommige auteurs melding maken van den gunstigen invloed van Ca-verbindingen, vooral van calciumbromide op epilepsie, o.a. Rincoroni, zooals ik in de dissertatie van Offringa zag, terwijl een groot aantal anderen deze werking ten eenenmale ontkennen, daar is het misschien mogelijk, dat die gunstige werking alleen te constateeren valt bij de epilepsie op vagotonischen grondslag.

Van den invloed van Ca op migraine of angioneurotisch oedeem heb ik nooit vernomen.

Het heeft mij getroffen, dat calcium tegen zoovele aandoeningen, die op vagotonie berusten, aanbevolen wordt. Mogelijk moet de verklaring hiervan gezocht worden in een vermindering der vagotonie door calcium, maar eveneens daarin, dat een verminderde vaatdoorlaatbaarheid hier de oorzaak is, waar al deze vagotonische verschijnselen met exsudatieve processen gepaard gaan.

Nu ben ik gekomen tot die hoofdstukken, waarin ook de resultaten van mijn eigen onderzoek vermeld worden. Het derde hoofd-

---

1) Lehmann: Deutsche med. Wochenschr. 1889, 560.
2) Posner: Berlin. klin. Wochenschr. 1890, 27, 611.
3) v. Noorden: Kongres f. inn. Medizin. 1896, 312.
4) Chiari en Januschke: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, 65, 120.
5) Hoffmann: Münch. med. Wochenschr. 1914, 4, 190.
6) Emmerich en Loew: Münch. med. Wochenschr. 1913, 48, 2676.

stuk zal gewijd zijn aan de bespreking van den invloed van Ca op de dwarsgestreepte spier, welke ik heb nagegaan naar aanleiding van de proeven van Yagi; en alvorens tot de bepreking van den darm over te gaan is het ook gewenscht, dat de invloed van Ca op spierweefsel reeds bekend is.

HOOFDSTUK III.

De Invloed van Ca op de Dwarsgestreepte Spier.

Wat de werking op de spier betreft, wil ik hier herinneren aan de theorieën van Jacques Loeb, die van te algemeene bekendheid zijn, om er lang bij stil te staan.

Volgens *Loeb* [1]) komt de spiercontractie tot stand door het zich wijzigen van het $\frac{\text{Natrium}}{\text{Calcium}}$ quotient binnen de spiercel in positieve richting.

In verband hiermede verdient ook vermelding het verschijnsel der contactirritabiliteit. Een spier, al of niet gecurariseerd en gebracht in isotonische oplossing van decalcificeerende Na zouten, zal, wanneer ze met de lucht in aanraking gebracht wordt, in spontane contractie geraken, zelfs in tetanus.

Bewijzen voor de quotienttheorie ziet *Loeb* [2]) daarin, dat de contracties het eerst optreden in oplossingen met decalcificeerende Na zouten, ook in oplossing van Na zouten, die hypertonisch zijn en in Na Br. of Na I. oplossing, omdat de Br. en I.ionen in de spiercel ontbreken en hier dus een snelle uitwisseling plaats heeft.

In oplossingen van enkel rietsuiker enz. treden geen spontane contracties op.

Wanneer we nagaan wat hier eigenlijk gebeurt, dan zien we, dat vergrooting van het $\frac{\text{Na}}{\text{Ca}}$ quotient prikkelend werkt, verkleining belemmerend.

---

[1]) Loeb: Fick's Festschrift 1899.
[2]) Loeb: Americ. Journ. of Physiol. 5, 36, 1911.

Hebben we door een decalcificeerend milieu de cel ontkalkt, dan is deze niet meer tot functioneeren in staat. Om de werkzaamheid der cel wederom te herstellen moeten eerst weer Ca zouten worden toegevoerd. Wat celleven en functie betreft is derhalve Ca het anabole, Na het katabole levenszout, omdat de voeding van de cel met Ca rustgevend en herstellend op de cel werkt.

Het ligt voor de hand, dat de voedingsvloeistoffen van Ringer-Locke e. a. hun effect voor een groot deel te danken hebben aan dit spel der Ca-ionen.

Waar Loeb constateerde, dat het centrum van Polyorchis in zuivere NaCl oplossing niet contraheert, door toevoeging van $CaCl_2$ echter tot beweging is te brengen, kan dit gereedelijk zijn verklaring vinden in de onderstelling, dat de cel eerst een dosis Ca voedsel noodig heeft, alvorens tot contractie te kunnen overgaan.

In een bepaalde verhouding der ionen ligt een optimum van levensvoorwaarden en daarom ook duurt de functie der organen het langst in die voedingsvloeistoffen, waarin deze juiste verhouding aanwezig is.

Er is echter een vraag, die tot op zekere hoogte geen verband houdt met de theorieën van Loeb, in hoeverre namelijk een grooter Ca gehalte der spier in staat is de prikkelbaarheid te verminderen. Hierbij is dus in de spiercel oorspronkelijk de normale hoeveelheid der diverse ionen aanwezig. In de naaste omgeving neemt het aantal Ca ionen toe, misschien treden er vele ongesplitste $CaCl_2$ moleculen op; na de uitwisseling zal een toestand van evenwicht ontstaan en de vraag is nu, in hoeverre de prikkelbaarheid is verminderd, of, om met Loeb te spreken, of het $\frac{Na}{Ca}$ quotient nog gemakkelijk te veranderen is.

Hieromtrent zijn onderzoekingen gedaan door *Franke* [1]).

Hij doorstroomde de beide achterpooten van een kikvorsch, den eenen met 0,6 % Na Cl, den anderen met 0,565k % $CaCl_2$. De poot, doorstroomd met NaCl, bleef normaal prikelbaar; de andere, doorstroomd met $CaCl_2$, was onprikkelbaar, direct en in-

[1]) Franke: Diss. Würzburg 1889. Ueber die Giftwirkungen der Calciumsalze.

direct. Deze toestand van onprikkelbaarheid was door daaropvolgende NaCl doorspoeling weer op te heffen.

Hierbij valt slechts op te merken, dat misschien door die doorstrooming alle Na ionen werden weggespoeld en derhalve volgens de theorie van Loeb absolute onprikkelbaarheid noodzakelijk moet optreden. Door het ontbreken van Na ionen kan het $\frac{Na}{Ca}$ quotient niet meer veranderen en kan dus geen contractie tot stand komen.

Om nu na te gaan, of het calcium invloed uitoefent op het periphere zenuwstelsel en in hoeverre het spierstelsel op zich zelf minder prikkelbaar wordt door een hooger Ca gehalte, heb ik een vergelijkend onderzoek ingesteld tusschen normale spieren en spieren, waarvan het Ca gehalte verhoogd was door subcutane of intraveneuze injectie. De gedragingen der normale en der gecurariseerde spieren werden onderling vergeleken, terwijl bovendien nog de invloed van Na oxalaat werd nagegaan.

Wat het instrumentarium aangaat zij opgemerkt, dat de stroom, hiervoor benoodigd, werd geleverd door een chroomzuurelement verbonden aan een inductorium volgens Du Bois-Reymond.

De secundaire stroom voerde naar onder- en bovenpool van de spier, die bij haar contractie na faradische prikkeling een schrijfstift in beweging bracht, welke de contractie registreerde op een draaiende trommel. Steeds werd de waarde bepaald, waarbij een eerste contractie optrad, in c.M. rolafstand van de klos, terwijl ook in de meeste gevallen de tetanuswaarde bepaald werd.

De kikvorschen (Ranae esculentae) werden nu ingespoten, op de wijze reeds beschreven, in den buiklymphzak, meestal 24 uur vóór de proefneming met 25 m.Gr. calciumchloride, welke inspuiting 2 à 3 uur vóór de proefneming nog eenmaal herhaald werd.

Zoo werden twee groepen proefdieren in voorraad gehouden, de eene, bestaande uit normale, de andere uit gecalcificeerde kikkers. Van deze twee groepen werden de Mm. gastrocnemii vergeleken op hun prikkelbaarheid.

Van beide soorten werden in de tweede serie kikvorschen gecurariseerd door een weinig curare te brengen in den ruglymphzak. Zoodra volledige reactieloosheid was opgetreden, werden de gastrocnemii vergeleken.

Hierbij deed zich de moeilijkheid voor, dat kikvorschen, die goed gecalcificeerd (ook die goed geoxaliseerd) zijn, zeer moeilijk onder den invloed van curare gebracht kunnen worden en dit wel tengevolge van hartszwakte, zoodat de curare niet meer met voldoende kracht door de spieren geperst kan worden.

Bij sectie bleek dan ook, dat het Cor bij calcificeering neiging toonde tot systolischen, bij oxaliseering tot diastolischen stilstand.

In verband hiermede is het wel merkwaardig, hoe *Busquet* [1]) vond, dat bij kikvorschen, die door mergvernieling in shocktoestand gebracht waren en waar curariseering aanmerkelijk moeilijker viel uit te voeren dan onder normale omstandigheden, $CaCl_2$ inspuiting de curarewerking aanzienlijk versnelt.

Hieruit blijkt dus, hoe onder verschillende omstandigheden met hetzelfde middel een tegengesteld resultaat bereikt kan worden, terwijl er tevens uit blijkt, dat $CaCl_2$ de curarewerking op de periphere eindorganen vergemakkelijkt, waarschijnlijk door werking in denzelfden zin.

Hoe dit ook moge zijn, het doet mij weer denken aan de reeds vermelde publicatie van Yagi, dat namelijk $CaCl_2$ een parallelisme vertoont met curare en fugugift ten opzichte van krampgiften.

Wat de resultaten betreft bleek als regel, dat een normale kikkerspier bij een rolafstand van 100 c.M. nog een aanmerkelijke contractie gaf. De waarde, waarbij tetanus optrad, variëerde sterk: hierbij werden wel waarden van 40 en ook wel van 23 c.M. gevonden.

De gecalcificeerde spier gaf waarden, variëerend voor de prikkelbaarheid van $22^1/_2$—17 c.M., voor de tetanus van $19^1/_2$—$16^1/_2$ c.M,

De normale gecurariseerde spier vertoonde prikkelwaarden van 19—$16^1/_2$ c.M., de gecalcificeerde gecurariseerde vrijwel dezelfde.

Bij deze laatste twee serieën heb ik geen tetanuswaarden vermeld, omdat zich nog al veel gevallen voordeden, waarbij het niet gemakkelijk was te constateeren, waar juist een duidelijke tetanus begon op te treden.

Hieronder volgt een tabel, binnen een week tijds in de maand Mei opgenomen.

[1]) Busquet: Arch. intern. de Pharmacod. XX, 236.

Ter onderlinge vergelijking dienen de proeven in hetzelfde seizoen genomen te zijn.

Door D is aangegeven de drempelwaarde, door T de tetanuswaarde.

Zonder curare				Met curare	
D = 130	T = 24	D = —	T = 18½	D = 18	D = 18½
100	26	20	19	17	19½
130	25	20½	19½	18½	17½
100	29	18	—	18	16½
130	23	17	—	17	17½
100	23½	19	18	16½	17
110	24	22½	19½	17½	17½
120	24	19½	17½	18½	16½
120	30			17½	17
110	28			17½	18
100	23½			19	17½
				17	
				16½	
Gemiddeld:					
113	25,5	19,5	18,6	17,5	17,5

Wanneer we deze gemiddelde waarden vergelijken, dan springt tenzeerste in het oog, dat de waarden bij de gecurariseerde spier vrijwel gelijk zijn.

Mogelijk dat deze cijfers een weinig geflatteerd zijn; in andere proevenserieën heb ik wel eens den indruk gekregen, dat het gemiddelde der normale gecurariseerde spier ½ tot 1 c.M. hooger ligt dan dat der gecurariseerde gecalcificeerde; maar dit verschil valt in het niet bij de zooveel grootere verschillen, die we in nevensgaande tabel aantreffen bij de niet gecurariseerde spieren. Hier zien we de waarde van eerste reactie dalen van 113 tot

19,5 en die der tetanuswaarde van 25,5 tot 18,6, terwijl hierbij toch het eenige essentiëele verschil is, dat het nerveuze apparaat niet werd uitgeschakeld.

Het kan dus wel niet anders, of dit groote verschil moet verklaard worden door de narcose van het motorische nerveuze apparaat, tengevolge van decalcificatie en hiermede acht ik de vraag bevestigd, die ik vroeger gesteld heb bij het bespreken der proeven van Yagi, of namelijk calcium werkt op 't zenuwweefsel in de spier.

Volledigheidshalve wil ik hier nog bijvoegen, dat Ca ook de sensibele zenuw kalmeert. Hieromtrent heeft *Loeb* [1]) geëxperimenteerd.

Hij scheidde bij een kikvorsch hersenen en ruggemerg. Brengt men een poot in water, dan trekt de kikvorsch dien niet terug, wat wel het geval is, wanneer men dien poot tevoren met Na oxalaatoplossing behandelt.

Dit verschijnsel zou berusten op de overgevoeligheid der sensibele zenuwen tengevolge van decalcificatie.

Van den anderen kant was het ook gewenscht na te gaan, wat de gevolgen waren van decalcificatie.

Hiertoe werd bij kikvorschen in den buiklymphzak een oplossing van Na oxalaat ingespoten. Een rana esculenta van middelbaar gewicht (40—60 Gram) werd ± 7 m.Gr. Na oxalaat toegediend. Grootere dosis had spoedig den dood ten gevolge. Tijd van inspuiting te voren variëerde van 1—24 uur. De gastrocnemii van deze proefdieren vertoonden in prikkelbaarheid de hoogste waarden, die bij normale spieren bereikt worden, doch overtreffen viel niet te constateeren.

Ook bij de gecurariseerde spieren concentreerde de prikkelbaarheid zich om een gemiddelde van 17½ c.M. rolafstand.

Hier wil ik nog vermelden, hoe het mij eenmaal voorgekomen is bij een rana temporaria, ingespoten met 2 m.Gr. Na oxalaat, dat de M. gastrocnemius, op prikkelbaarheid onderzocht, bij het weer uitnemen uit het inductorium in spontane tetanus geraakte

[1]) J. Loeb: On the production and suppression of muscular twitchings and hypersensitiveness of the skin by electrolytes. University of Chicago Decennial Publications 1902.

en hierin voortdurend gebleven is, terwijl de gastrocnemius van den anderen poot, die gecurariseerd was, niets van dit alles vertoonde.

Verklaring van dit verschijnsel weet ik niet te geven. De spier gaf haar eerste reactie bij een rolafstand van 100 c.M., tetanus bij 35 c.M. Vaak heb ik bij latere proefnemingen getracht dit verschijnsel opnieuw te voorschijn te roepen, doch het is mij nimmer gelukt.

De Invloed van Vloeistoffen op de Spier.

Ten deele waren het de onderzoekingen van Loeb, ten deele die van Yagi, die mij ertoe brachten den invloed van verschillende vloeistoffen op de prikkelbaarheid na te gaan.

Proeven werden genomen met spieren in Ringersche oplossing, alsmede in vloeistoffen, verkregen door toevoeging van calciumchloride aan Ringersche solutie, waardoor de Ca concentratie op 0,23 en 0,45 % gebracht werd.

Hier waren natuurlijk contrôleproeven noodig om na te gaan, of de hypertonie op zichzelf ook reeds eenigen invloed deed gevoelen.

Daartoe werd een oplossing gebruikt van rietsuiker in Ringersche vloeistof, zóó, dat de concentratie een sterkte van 1,5 % bereikte, teneinde de eventueele invloed van hypertonie zich duidelijk zou kunnen demonstreeren.

Nu bleek, dat in alle vloeistoffen de spierprikkelbaarheid afneemt, zoowel bij gecurariseerde als bij normale spieren, doch bij deze laatste in veel sneller tempo, zoodat het onderling verschil gaandeweg genivelleerd werd. Deze prikkelafname had des te sneller plaats naarmate de vloeistof meer calcium bevatte.

Hoe sterker de $CaCl_2$ oplossing is, des te eerder reageert de spier op prikkel met een eigenaardig langzaam verloop van contractie, waarop ik later, bij de intraveneuze injectie, hoop terug te komen.

Wat de spier, die in suikeroplossing bewaard werd, betreft, deze volgde in geen enkel opzicht de gedragingen der calcium-

spier; zelfs is het voorgekomen, dat de eerstgenoemde na drie uren spontane contracties begon te vertoonen, terwijl de prikkelbaarheid voortdurend op veel hooger peil stond dan bij gebruik van calciumoplossing.

Ter vergelijking werden ook spieren gebracht in een oplossing van natriumoxalaat in Ringersche vloeistof tot een bedrag van 1%; doch hierin werden de spieren vrij spoedig onprikkelbaar, terwijl het verschijnsel der contactirritabiliteit volgens Loeb, hier ten eenenmale ontbrak, vermoedelijk door het aanwezig zijn van kalium en glucose buiten de spiercel.

Resumeerende kunnen wij dus zeggen, dat, waar de gecurariseerde calciumspier sneller in prikkelbaarheid afneemt dan de normale gecurariseerde spier, de spiercel zelf ook niet ongevoelig is voor calciumchloride en dat deze stof hier zeker een specifieke werking heeft. Hierover later echter meer.

Het was mij opgevallen, dat de spier, die ± 5 uur in een oplossing van 0,45% $CaCl_2$ gelegen had, vergeleken met de overeenkomstige spier der andere lichaamshelft, een verkorting vertoonde. Dit verschijnsel wekte zoozeer mijn belangstelling, dat ik besloot het nader te bestudeeren.

Daartoe bracht ik een spier in een glazen vat met haakje, aan den bodem bevestigd, zooals ik bij mijn darmproeven gebruikte. De spier werd met haar insertie aan den glazen haak vastgemaakt, terwijl haar bovenpool door middel van een draad bevestigd werd aan een schrijfstift. Op deze wijze kon de verkorting geregistreerd worden.

Het vat werd gevuld met Ringersche vloeistof, waaraan nu de verschillende agentia konden worden toegevoegd.

Na bijvoeging van een hoeveelheid $CaCl_2$, zoodanig, dat het gehalte in de vloeistof 5‰ bedroeg, zag ik langzaam een verkorting ontstaan.

Om deze nader te beschouwen en in haar loop te volgen, werd de trommel stilgezet en na bepaalden tijd (± 15 minuten) een weinig geroteerd. Hierdoor ontstond een trap, waarvan de hoogte der treden de verkorting per 15 minuten aangaf. Deze verkorting kwam grootendeels gedurende de eerste twee uren tot stand, doch

was somwijlen eerst na 24 uur geheel tot stilstand gekomen. De verkorting geschiedt zoowel bij gecurariseerde als bij normale spieren.

Het was noodig na te gaan of dit een specifieke werking was of wel, dat hypertonie hiervan de oorzaak kon zijn.

Bij onderzoek bleek, dat in normale Ringersche vloeistoffen geen verkorting of verlenging van eenige beteekenis optrad. Evenmin was dit het geval bij een hypertonische suikeroplossing van 1½ % of bij een oplossing die 1% Na oxalaat bevatte. Verder bleek, dat toevoeging van 5 ‰ $BaCl_2$ een aanzienlijke verkorting teweeg bracht, daarentegen NaCl en KCl beide 7,5 ‰ genomen, verlenging veroorzaakten, die echter veel geringer was dan de verkorting bij Ca en Ba gevonden.

Wanneer zulk een calciumspier na eenige uren uit de vloeistof werd genomen, was opvallend de eigenaardige vast elastische consistentie van een dergelijke spier.

Om de verhoudingen zoo physiologisch mogelijk te maken en toch de spier te brengen in een sterk calciumhoudend milieu, heb ik met goed succes beproefd, om intraveneus sterke calciumoplossingen in te spuiten.

Hiertoe werd bij den opgespannen kikvorsch, nadat volgens gewoonte de medulla spinalis doorgeknipt en het merg met de sonde vernield was, de vena femoralis in het bekende interstitium blootgelegd. Deze laatste werd dan langs een klein gedeelte van haar verloop uit haar bedding gelicht en een gesloten pincet er onder gebracht. Daarna werd met een scherpe naald in de vene geprikt met het pincet als harde onderlaag en de venewand een eindweegs om de canule gestroopt en met een pincet daarop vastgehouden, om te voorkomen, dat de vene bij het inspuiten er af zou glijden. Onder langzamen druk werd daarna 1 c.M³ oplossing ingespoten, die 80 m.Gr. $CaCl_2$ bevatte. Ook al spoelde een weinig vocht langs de canule terug, dan waren de resultaten nog goed.

Wanneer men deze spier uit het lichaam neemt, vindt men haar anaemisch door de inspuiting. Onderzoekt men de prikkelbaarheid, dan bevindt men, bij vlugge afwerking, dat er nog een zeer trage

reactie optreedt bij een rolafstand van slechts eenige centimeters, soms bij volkomen ingeschoven klos. Deze contractie is zeer gering van hoogte, komt langzaam tot stand en de verslapping treedt nog veel langzamer in. Ze is volkomen te vergelijken met de contractie, zooals die ontstaat, wanneer de spier eenige uren in 0,45 % Ca-houdende vloeistof gelegen heeft. Werkt men slechts een weinig te langzaam, dan ziet men hoe de contractie verhinderd wordt door de snel optredende verkorting van de spier.

Laat men de trommel draaien, dan ziet men een klimmende spiraal beschreven worden en de verkorting neemt in sterke mate toe. Wanneer men de spieren nu betast, wordt men getroffen door de eigenaardige, vast elastische consistentie; het is als 't ware of alles in de spier gestold is.

Hier doet zich de vraag voor: Is deze verkorting geen tetanus?

Het antwoord hierop moet ontkennend luiden; want 1°: bij gecurariseerde spieren ziet men dezelfde verschijnselen en 2°: tetanus is reversibel, terwijl men hier door uitwasschen met phys. zoutsolutie de verkorting niet kan doen verdwijnen. Dit in tegenstelling met wat *Franke* [1]) vond bij zijn doorstroomingsproeven, die door uitwassching de prikkelbaarheid kon doen terugkeeren; doch de concentratie der calciumoplossing, door Franke gebruikt, was te gering om in den korten tijd, dat ze inwerkte, de stolling in de spiercel tot stand te kunnen brengen.

Hier treedt op den voorgrond de gedachte aan de mogelijkheid, dat we hier te doen kunnen hebben met een stolling der colloïden tengevolge van de inwerking van calcium, zooals Höber dit beschrijft in zijn handboek der colloïdchemie.

Voor de contrôle was het noodzakelijk, na te gaan of de inspuiting op zichzelf of misschien wel de hypertonie der vloeistof ook oorzaak kon zijn van deze verschijnselen.

Een injectie met physiol. zoutsolutie had echter geen invloed op lengte of consistentie der spier en de prikkelbaarheid nam slechts weinig af.

Een injectie van 1 c.M^3 8 % NaCl oplossing veroorzaakte

---

[1]) Franke: l. c.

vrij aanzienlijke verlenging, de consistentie bleef onveranderd en de prikkelbaarheid nam slechts weinig af.

Inspuiting van een sterke suikeroplossing had ook slechts gering effect.

Uit deze proeven mogen we het besluit trekken, dat calcium zijn invloed doet gevoelen zoowel op spier- als op zenuwweefsel.

Bij de subcutane injectie is het niet mogelijk de concentratie in het bloed hoog op te voeren en treedt practisch alleen zenuwverlamming op. Bij de intraveneuze injectie komt de spierverlamming tot haar volle recht.

Zoo komen we tot de vraag of calcium ook invloed zou kunnen uitoefenen op glad spierweefsel.

De beantwoording dezer vraag is altijd veel ingewikkelder, omdat we hier geen curare ter beschikking hebben om het zenuwweefsel uit te schakelen, terwijl we bovendien hier in den regel nog te doen hebben met twee nerveuze systemen, die antagonistisch ten opzichte van elkaar werken, namelijk het sympathische en het parasympathische, waarbij calcium wellicht voor een van beide een bijzondere affiniteit vertoonen zal.

Er bestaat dus een enorm uitgebreid arbeidsveld voor calcium in het lichaam.

Behalve het motorisch spierapparaat, vallen ook de voornaamste viscerale organen onder de werkingspheer ervan. Men denke slechts aan tractus digestivus, bronchiaalmusculatuur, hart, uterus, arteriewanden, ureter, blaas, pupillen enz.

Den invloed op het centrale zenuwstelsel hebben we ook reeds besproken en voor het beenstelsel kan calcium niet onverschillig zijn, zoodat er weinig van het lichaam overblijft, waaromtrent nog geen pharmacodynamische invloed van calcium is geconstateerd.

Om te trachten eenig nader inzicht te krijgen aangaande den invloed van Ca op sympathisch en parasympathisch systeem heb ik me voorgesteld deze nog eens proefondervindelijk na te gaan voor een der voornaamste viscerale organen, namelijk voor den darm.

HOOFDSTUK IV.

De Invloed van Ca op den Darm.

Bij het bestudeeren der literatuur over den invloed van Ca op den darm, werd ik getroffen door de publicatie van *Hédon* en *Fleig*, die bij hun onderzoekingen werkten met konijnedarmen. Zij beschrijven hoe concentraties van calcium, gebracht in de door hen gebruikte voedingsvloeistof en de sterkte van 1 $^{0}/_{00}$ te boven gaande, den darm in tonische contractie brachten, die zij als tetanus beschouwen en vergelijken met den systolischen hartsstilstand.

Alle beweging was geremd. Ze werkten met groote glazen vaten van ± 1 L. inhoud, waarin een darmlis van ± 30 cM. gebracht werd, welke met haar beide uiteinden aan een haak op den bodem van het vat bevestigd werd.

Hiertegenover vond ik een publicatie van *Starkenstein* [2]) omtrent den invloed van decalcificeerende vloeistoffen op den darm van katten, waarin hij terloops vermeldt, hoe uit de onderzoekingen van Magnus gebleken is, dat Ca-toevoer den darmtonus doet dalen, terwijl de darmbewegingen verminderen. Prof. Magnus daarentegen verzekerde mij persoonlijk, geen calciumonderzoek op darmen verricht te hebben.

In deze beide onderzoekingen stuitte ik op een tegenstrijdigheid en daarom waren mijn pogingen op de eerste plaats er op gericht, die tegenstrijdigheid op te lossen.

---

[1]) Hèdon en Fleig: Arch. intern. de Physiol. 3, 95, (1905-06).
[2]) Starkenstein: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, 45.

Eerst wil ik echter een algemeen overzicht geven van de waarnemingen, door verschillende onderzoekers verricht.

Op dit gebied hebben vooral gewerkt Loeb, Hédon en Fleig, Mc. Callum en Tyrode.

We stuiten hier, evenals bij de dwarsgestreepte spier, op de kwestie der te gebruiken voedingsvloeistof.

De vloeistof van Ringer-Locke is hier geen optimale. Hédon en Fleig hebben daarin eenige variatie gebracht door toevoeging van Na_2HPO_4 $MgSO_4$ en $NaHCO_3$. In deze vloeistof blijft een uitgesneden darmlis bij 37° gedurende 8—12 uur peristaltische bewegingen vertoonen. Het meest heeft echter voldaan de vloeistof, zooals die is aangegeven door *Maurice Vejux Tyrode*.

Hij bracht de darmen in een vloeistof, bevattende 8 Gr. NaCl, 0,2 Gr. KCl, 0,2 Gr. $CaCl_2$, 0,1 Gr. $MgCl_2$, 0,05 Gr. Na_2HPO_4, 1 Gr. $NaHCO_3$ en 1 Gr. dextrose, aangevuld met aq. dest. tot 1 L. Hierin werden de darmen gebracht bij 38°, terwijl er een zuurstofstroom doorheen geleid werd. Dit milieu is, voorzoover bekend, als een optimum te beschouwen. Hier te lande is deze vloeistof in toepassing gebracht door Magnus en zijn leerlingen.

Van Lidth de Jeude beschrijft in zijn proefschrift, hoe hij van te voren den darm met verwarmde Tyrodevloeistof schoon spoelde. Bij zijn proeven waren de darmen de eerste zes uren even bruikbaar alsof ze pas uit het lichaam genomen waren.

In navolging hiervan heb ik bij mijn experimenteele onderzoekingen op dezelfde wijze gewerkt.

Een der hoofdoorzaken van het langdurig functioneeren is naar mijn meening gelegen in het voorkómen der bacteriëele omzetting van den darminhoud, waardoor verontreiniging van het milieu wordt tegengegaan.

Herhaalde verversching der vloeistoffen in het reservoir verhoogt den levensduur ten zeerste en vooral ook werd ik in deze meening versterkt, toen ik op het laboratorium van Magnus vernam, hoe men daar den darm ontdoet van zijn mucosa en dan bewaart in

---

[1]) M. V. Tyrode: Arch. intern. de Pharmacod. XX, 205.

de ijskast onder Tyrodevloeistof, die dagelijks ververscht wordt. De levensduur bedraagt dan meer dan een week.

Uit de dissertatie van *Van Lidth de Jeude* [1]) heb ik vele gegevens geput, die ik mij bij mijn experimenten ten nutte kon maken.

Hédon en *Fleig* [2]) zagen hoe, bij gemis van Ca-ionen in hun vloeistof, de darmbewegingen gaandeweg verzwakten en spoedig geheel ophielden. Toevoeging van een calciumzout was in staat de functie te herstellen.

Bij het ontbreken van Ca-ionen gaat de darmtonus dalen, doch herstelt zich spoedig, wanneer wederom Ca-ionen worden toegevoerd.

Fienga [3]) en *Buglia* [4]) zagen dergelijke verschijnselen bij de oesophagus van kippen.

Hédon en Flieg schrijven den invloed van Ca zouten toe aan de werking, welke deze uitoefenen op de gangliënplexus. Zij meenen, dat Ca zouten onder de bestanddeelen der Ringersche vloeistof de rol van excitans vervullen. Naar mijn meening is juist het tegenovergestelde waar en wordt hier niet voldoende onderscheid gemaakt tusschen de rol, die Ca zouten te vervullen hebben als onontbeerlijk voedsel voor de cel, omdat gemis van Ca noodzakelijk tot functieremming moet voeren en de pharmacodynamische werking, door toevoer van Calcium boven de physiologische hoeveelheid, waaraan elke exciteerende werking ten eenenmale vreemd is, zooals nog nader blijken zal.

De calciumphysiologie van den darm staat ook, voor een deel althans, in verband met het vraagstuk der werking van saline laxantia. *Loeb* [5]) verklaart de werking hiervan door te beweren, dat ze Ca aan de darmzenuwen zouden onttrekken, aldus de peristaltiek zou bevorderd worden door overprikkelbaarheid van het nerveuze apparaat.

Volgens *Chiari* en *Januschke* [6]) maakt Ca onttrekking aan den

---

[1]) Van Lidth de Jeude: Quantitatieve Onderzoekingen over het Antagonisme van sulfas atropini tegenover hydrochl. pilocarpini etc. Diss. Utrecht.
[2]) Hédon en Fleig: l. c.
[3]) Fienga: Zeitschr. f. Biologie 54, 230.
[4]) Buglia: Zeitschr. f. Biologie 54, 249.
[5]) J. Loeb: Pflüger's Archiv. 91, 248.
[6]) Chiari en Januschke: Wiener klin. Wochenschr. 1910, 427.

darmwand de vaten meer permeabe, zoodat een rijkelijke vochtafscheiding, naar het darmlumen toe, zou plaats vinden. *Chiari* [1]) kent echter ook invloed toe aan de versnelling van de peristaltiek, als gevolg van de Ca uitwisseling.

Tyrode heeft een experimenteel onderzoek ingesteld naar de werking van verschillende zouten op den overlevenden darm Hierbij blijkt, dat de resorptie langs den weg der serosa veel gemakkelijker plaats heeft dan langs den weg der mucosa.

Hij bracht den darm in de naar hem genoemde vloeistof, waar zuurstof doorheen borrelde bij 38°. Daarna voerde hij proximaal in het darmlumen verschillende zoutoplossingen en ging na welken invloed deze op de ontledigingen van den darm hadden.

Verder bracht hij verschillende variaties aan in de componenten der Tyrode-vloeistof en zoo kwam hij er toe de zouten te verdeelen in vier groepen:

1°. NaCl, dat geen prikkeling aan de mucosa geeft;

2°. Na_3PO_4 en Na_2SO_4, dat prikkeling geeft der mucosa, echter geen nerveuze depressie;

3°. $MgSO_4$, dat prikkeling geeft der mucosa en nerveuze depressie, echter moeilijk geresorbeerd wordt;

4° $BaCl_2$, dat werkt als physostigmine en pilocarpine.

Osmatische spanning is hierbij niet van invloed: inbrengen van hypertonische NaCl oplossing heeft geen effect.

Hier doet zich onmiddellijk de vraag voor: hoe komt deze prikkeling der mucosa tot stand? Is zij verklaard door den uitleg, dien Loeb er aan zou willen geven, n.l. door decalcificatie, waardoor dan in casu de sensibele zenuwen wellicht overprikkelbaar zouden worden?

Hier verdwaalt men in het zuiver hypothetische.

Omtrent de rol, welke calciumchloride speelt, vond ik nog vermeld in de dissertatie van Van Lidth de Jeude, dat vermeerdering van het calciumgehalte in Tyrodevloeistof de darmbeweging doet verslappen. Ook *Neukirch* en *Rona* [2]) komen tot het resultaat, dat

---

[1]) Chiari: Arch. f. Exp. Path. u. Pharm. 63, 434, 1910.
[2]) Neukirch und Rona: Pflüger's Archiv. 148, 282.

bij 0,05 % de verlammende werking van calcium begint op te treden.

Bij mijn eigen onderzoek ter opsporing van eenige nadere gegevens aangaande den invloed van Ca op den darmwand, heb ik mij vooral laten leiden door het streven om eenige bewijsgronden te verzamelen, welke er op gericht zijn een werking op spierweefsel te kunnen onderscheiden van die op zenuwweefsel, terwijl ik tevens gepoogd heb een eerste schrede te zetten op den weg, welke men heeft te volgen, om door antagonisme van andere stoffen tegenover de calciumwerking op den darm, eenig nader licht te ontsteken omtrent de aangrijpingspunten.

Deze weg is lang en moeilijk, want in 't algemeen is ons inzicht in het tot stand komen van antagonismen nog zeer gebrekkig. Toch valt er wellicht iets te bewijzen, wanneer de antagonisten van eenzelfde stof in eenzelfde orgaan verschillende werkingen uitoefenen.

Magnus [1]) zegt terecht, dat uit antagonisme niets te besluiten valt over het aangrijpingspunt der stoffen, omdat de meeste stoffen meer dan één aangrijpingspunt hebben, terwijl het eene agens door het andere uitgedreven wordt, zoodat het zijn werking niet kan blijven ontvouwen en tevens uitdrijvingsverschijnselen optreden.

Maar toch wil het mij vóórkomen, dat, wanneer we voor een orgaan als b.v. den darm een tabel van uitgebreid onderzoek voor ons hadden liggen, waarbij antagonisten in allerlei richtingen ten opzichte van elkaar onderzocht waren en hun parallelisme en verschil vergeleken was op een wijze, die doet denken aan de vergelijking van krachten in een voetbalcompetitie, de kans groot was, dat belangrijke conclusies getrokken konden worden.

Het lezen van de dissertatie van *Van Lidth de Jeude* [2]) en der publicatie van *Den Besten* en *Sluyters* [3]) bracht mij op het denkbeeld ook voor $CaCl_2$ tegenover eenige andere stoffen iets van het antagonisme te bepalen.

Bij mijn proeven werd gebruik gemaakt van een thermostaat,

---

[1]) Magnus: Pflüger's Archiv. 123, 99.
[2]) Van Lidth de Jeude: l. c.
[3]) Den Besten en Sluyters: Ned. Tijdschr voor Geneesk. 1917, 2, 13.

die door middel van een thermoregulator constant op 38° werd gehouden. Hierbij was mij de gasbezuiniging der gemeente Amsterdam tusschen 12 en 2 uur nog wel eens hinderlijk.

Midden in dezen thermostaat bevond zich een groot bekerglas, langs den rand hingen kleine vaten, alle met Tyrodevloeistof gevuld.

De kleine vaten waren van een inhoud van 75 cM^3. Ter zijde was er een buis aangeblazen, die ter hoogte van den bodem uitkwam en diende om zuurstof door de vloeistof te kunnen leiden. Op den bodem was een glazen haak geblazen, ter bevestiging van den darm. Voor de registratie werd gebruik gemaakt van een rotatorium, dat draaide met een snelheid van ± 4 cM. per minuut en van twee schrijfstiften. Dit maakte noodig, dat door het groote reservoir en twee kleine vaten tegelijk zuurstof kon worden heengevoerd, waardoor de leiding uit den zuurstofcilinder zich in drieën moest splitsen.

Ik heb het onnoodig geoordeeld om hier proefnemingen te doen met vaten van verschillende wijdte, omdat het hier bij $CaCl_2$ toch niet aankomt op de absolute, maar op de relatieve Ca hoeveelheid, dewijl in de Tyrodevloeistof zelf reeds zooveel calcium voorhanden is, dat de absolute hoeveelheid buiten beschouwing kan blijven.

Als proefdieren werden katten genomen, omdat deze bij de huidige proefdierschaarschte nog het best te krijgen waren. De katten werden onder aethernarcose gebracht, waarna door nekslag een einde aan hun leven werd gemaakt.

Daarna werd de buik geopend, de streek van het appendix opgezocht en van daar uit het mesenterium afgeknipt. De katten hadden gedurende één dag geen voedsel genoten, om het doorspoelen der darmen eenigszins te vergemakkelijken. Vervolgens werd de darm in het centraal reservoir gebracht en de zuurstofstroom aangezet. Eindelijk werden stukken van ± 7 c.M. afgeknipt, waarbij aan beide uiteinde op één c.M. van den rand een lus werd vastgemaakt. De eene lus werd om den bodemhaak van een der kleine vaten geslagen, de andere aan een schrijfstift bevestigd. De bewegingen, door een kattedarmlis op deze wijze uitgevoerd, zijn wel niet zoo regelmatig als die van een konijnedarm, maar ze

zijn toch duidelijk genoeg, om voor den invloed der agentia het resultaat te kunnen nagaan en vaststellen.

Voor de reagentia werden alle chemicaliën als hydrochl. pilocarpine enz. eenvoudig opgelost in Tyrodevloeistof; $CaCl_2$ dat als getitreerde vloeistof aanwezig was, werd in berekende hoeveelheid aangewend. Op deze wijze kwam een vloeistof tot stand, die alle bestanddeelen van Tyrodevloeistof bevatte, met dien verstande evenwel, dat in 100 c.M^3 een hoeveelheid $CaCl_2$ aanwezig was van 10,71 Gram, zoodat, wanneer uit een der kleine vaten met 75 c.M^3 Tyrode, eerst $3^1/_2$ c.M^3 uitgenomen werd, daarna $3^1/_2$ c.M^3 van bovenvermelde oplossing toegevoegd, het calciumgehalte in deze onderzoekingsvloeistof ineens op 5 $^0/_{00}$ gebracht was, zoodat 0,7 c.M^3 1 $^0/_{00}$ $CaCl_2$ vertegenwoordigde.

Nu wat de resultaten betreft.

1 $^0/_{00}$ $CaCl_2$ geeft een plotselingen tonusval, welke meestal met absolute demping der contracties gepaard gaat, doch dit laatste hangt eenigszins af van de individualiteit van den darm. Enkele darmen vertoonen eerst bij 2 à 3$^0/_{00}$ $CaCl_2$ deze demping van beweging. Tusschen 0,2 $^0/_{00}$, die Tyrodevloeistof uit zich zelf bevat en 1 $^0/_{00}$ ligt in verreweg de meerderheid der gevallen de ruimte, waarbinnen de demping der contracties plaats heeft.

Wanneer men het Ca gehalte op 5 $^0/_{00}$ brengt, ziet men een enkele maal na den tonusval een vrij acute tonusverhooging weer optreden.

Soms echter is deze tonustoename van eenigszins ander karakter.

Maakt men het Ca gehalte zeer sterk, b.v. $1^1/_2$ $^0/_0$, dan ziet men den darm langzam korter worden.

Deze wijze van verkorting maakt volkomen den indruk gelijkwaardig te zijn met de verkorting, zooals we die gezien hebben bij de gastrocnemius van den kikvorsch.

Wanneer men deze proeven herhaalt voor de ringmusculatuur, dan verkrijgt men volkomen gelijkwaardige resultaten.

Deze zelfde tonustoename treedt ook op, als men werkt met plexuslooze preparaten.

Volgens de methode van *Magnus* [1]) werd eerst de serosa en

---

[1]) Magnus: Pflüger's Archiv. 208, 1.

de longitudinale musculatuur met een scherp pincet in reepen verwijderd; daarna werden de plexusresten met een kristal Nitras argenti doodgeëtst. Vervolgens werd na openknipping en verdeeling in circulaire reepen van $1^1/_2$ c.M. breedte ongeveer, de ringmusculatuur van de submucosa gescheiden.

Deze darmstukjes vertoonen geen spontane beweging; calcium kan dus ook geen beweging remmen; de tonus daalt niet, vertoont echter wel een langzame stijging, die naar mijn meening wederom overeenkomt met de verkorting der dwarsgestreepte spier.

Wat zijn ter andere zijde de gevolgen van Ca onttrekking door Na oxalaat?

Om dit nader te onderzoeken werd een oplossing bereid, waarvan 3 c.M.^{3} in staat was de vloeistof in het onderzoekingsbuisje te brengen op een sterkte van 1 $^0/_{00}$ oxalaatnatricus. Werd het milieu gebracht op $^1/_2$ $^0/_{00}$ Na oxalaat, dan was het resultaat vrij dubieus; op den langen duur hielden de darmcontracties op, 1$^0/_{00}$ had een eenigszins duidelijker resultaat. Na eenigen tijd hielden de contracties op, werden althans zeer onduidelijk; maar door toevoeging van pilocarpine, $\pm$ 0.05 m.Gr., was de darm nog uitstekend tot contractie te brengen.

Veel duidelijker sprekend waren de resultaten, wanneer in de 75 c.M^3 Tyrodevloeistof 1.5 Gr. Na oxalaat als poeder gebracht werd onder aanhoudend roeren. Hier neemt de concentratie van oogenblik tot oogenblik toe, tot een maximumconcentratie van 2 $^0/_0$. En hier is typisch de sterke tonustoename en de versterkte beweging, die den absoluten tonusval voorafgaan. Hier passeert men de concentratie, waarbij juist de Ca onttrekking in vollen gang is. Is eenmaal alle Ca onttrokken, dan is alle tonus absoluut verdwenen, omdat bij volslagen gemis van calcium alle celleven onmogelijk is.

In hoeverre het spierweefsel hierbij betrokken is, wil ik in het midden laten; een duidelijken tonusval heb ik bij dwarsgestreept spierweefsel nooit gezien.

Voor de controle heb ik proeven genomen, door aan de Tyrodevloeistof rietsuiker toe te voegen tot een gehalte van 1.5 $^0/_0$. De darm is hiervoor echter minder gevoelig. In den tonus heeft geen

verandering plaats, terwijl de concentraties ongestoord doorgaan en de gevoeligheid voor pilocarpine niet belangrijk verminderd is.

Resumeerende komen we dus tot de gevolgtrekking, dat, wat het zenuwapparaat betreft, absoluut ontbreken van Ca alle functie onmogelijk maakt. Onttrekking geeft een oogenblik van overprikkeling, toevoer narcotiseert.

De werking op het spierstelsel is van dien aard, dat aanzienlijk kalkgehalte den tonus doet toenemen.

In de tweede plaats heb ik den invloed van calciumchloride op konijnedarmen nagegaan, bij welke onderzoekingen, op dezelfde wijze als de vorige verricht, blijkt, dat de darmbewegingen geremd worden evenals bij den kattedarm. Hoe echter het tonusverloop plaats vindt is afhankelijk van de calciumconcentratie. Bij de hoogere concentratie ziet men de acute tonustoename, bij de lagere den tonusval. Hoe hoog die concentraties liggen hangt af van de individualiteit van den darm ; de tonusstijging komt somwijlen eerst bij 4 à 5 $^0/_{00}$, doch meermalen ook reeds bij veel geringer concentratie.

Het ligt hier voor de hand, den tonusval, die bij den kattedarm zoo constant is, op één lijn te stellen met den tonusval bij den konijnedarm bij lagere calciumconcentratie en evenzoo lijkt het mij waarschijnlijk, dat de tonustoename, die bij den konijnedarm bij $\pm$ 5 $^0/_{00}$ $CaCl_2$ gehalte constant volgt, terug te vinden is bij den kattedarm in de lichte positieve schommeling, die soms op den tonusval volgt.

Men verwarre deze secundaire tonustoename van den kattedarm niet met den tonus, die zeer langzaam optreedt en zoozeer aan de verkorting der dwarsgestreepte spier herinnert.

Wanneer we nu aannemen, dat het calcium hier door middel van een narcotiseerende werking een darmremming veroorzaakt, dan komen we tot de vraag: welk aandeel hebben de beide nerveuze systemen, het sympathische en het parasympathische, ieder voor zich, aan de remming?

H. H. Meijer [1]) heeft gezegd, dat calcium het vegetatieve systeem kalmeert en de vaatpermeabiliteit vermindert.

---

[1]) H. H. Meijer: Münch. med. Wochenschr. 1910, 22, 77.

Hij komt tot deze conclusie mede op grond van de verschijnselen van speekselvloed, variëerende pupilwijdte, afwisselend bloeddrukdaling en stijging door de oxalaat intoxicatie.

Chiari en *Fröhlich* [1]) vonden ook, dat bij oxaalzuurintoxicatie verschillende organen, zooals speekselklier, remmings-apparaat van de blaas, arteriëele vaten en dilatator pupillae zeer gevoelig worden voor adrenaline. Calcium doet deze overgevoeligheid verdwijnen. Dit zijn feiten, waarop ik in hoofdstuk II reeds gewezen heb, doch die ik hier terloops vermeld, om den bestaanden invloed op de sympathische systemen nogmaals aan te stippen.

In de darmmusculatuur liggen de verschillende gangliën, die als zoodanig slechts te beschouwen zijn als centraal zenuwweefsel, dat naar de peripherie verplaatst is. Normaliter wordt de darmfunctie bepaald door het onderling evenwicht van vagus en sympathicus, door het resultaat van hun wederzijdschen invloed; veranderingen hierin zullen zich uiten in het quotient $\frac{\text{parasympathicus}}{\text{sympathicus}}$ van den neurotonus van vagus en sympathicus. Dit onderwerp hebben we bij het bespreken van de long reeds aangeroerd.

De volgende bladzijden zijn gewijd aan de bespreking van de rol, die vagus en sympathicus ieder voor zich, te vervullen hebben.

Reeds in 1857 heeft *Pflüger* [2]) hieromtrent geëxperimenteerd. Hij vond, dat periphere prikkeling van de splanchnicus levendige peristaltiek tot stilstand brengt.

In 1899 hebben Bayliss en Starling gezien, dat splanchnicusdoorsnijding niet tot onmiddellijk effect voert. Eerst na een half uur ongeveer begint de peristaltiek toe te nemen, terwijl de vaten tengevolge van de verlamming der vasoconstrictoren hyperaemisch worden. Dit laatste pleit op zichzelf reeds voor de remmende werking van de splanchnicus. Wanneer we bedenken, hoe dit bij het hart het geval is, dan zien we, dat hier de functievermeerderende zenuwen, in casu de accelerantes tevens de vasodilatatoren herbergen, terwijl omgekeerd de vagus als remmende zenuw tevens de vasoconstrictie verzorgt.

---

[1]) Chiari en Fröhlich: Münch. med. Wochenschr. 1910, 57, 44.

[2]) Pflüger: Ueber das Hemmungsnervensystem für die perist. Beweg. d. Därme. erlin 1857.

Dit is slechts een conclusio per analogiam, in geenen deele een bewijs; kan er echter wel voor pleiten, als rationeel beginsel, dat bij de functievermeerdering de bloedverzorging verbeterd moet worden en omgekeerd; terwijl het plausibel is, dat twee verrichtingen, die onafscheidelijk zijn, ook in één zenuwcentrum hun ontstaan vinden en de efferente bannen langs ééne zenuwbaan verloopen.

Bayliss en Starling [1]) vonden verder, dat prikkeling van de periphere splanchnicus onder het diaphragma de peristaltiek deed ophouden en *den tonus deed dalen.*

Ook omtrent de vagus is geëxperimenteerd en de resultaten, hierbij verkregen, zijn al zeer tegenstrijdig geweest.

Ik wil hier niet alle auteurs opnoemen, voldoende zij het te vermelden, dat de een beweert, dat de vagusprikkeling de peristaltiek verhoogt, een ander, dat ze geen effect heeft, een derde, dat vagusprikkeling ook remmend kan werken. Bayliss en Starling zijn van oordeel, dat in de vagus twee soorten vezels verloopen, remmende en motorische, waarvan de laatste de langste latente periode hebben. Zij vinden bij prikkeling namelijk eerst remming; op den duur, na herhaalde prikkeling, komt pas het motorisch effect. Hierbij waren beide splanchnici doorsneden terwijl een ballon, in het lumen gebracht, voor registratie diende.

In den nieuweren tijd heeft dit onderzoek een groote vervolmaking ondergaan door het invoeren van de Röntgenologie in het darmonderzoek. Het is de verdienste van *Cannon* [2]) hiermede begonnen te zijn. Hij sneed òf de beide vagi door òf de beide splanchnici en ging de gevolgen na op het Röntgenscherm. Deze methode is echter ongeschikt voor prikkelingsproeven, omdat hierbij de psyche van het dier te zeer zijn invloed doet gelden en daarom is het noodig deze buiten werking te stellen.

Dit is gedaan door *Klee* [3]) onder toepassing van de Sherrington'sche methode van decapitatie. Hij decapiteert namelijk in diepe narcose, na anaemiseering van den kop, waarna het dier onder

---

[1]) Bayliss en Starling: Journal. of Physiologie, vol. XXIV, 1899.
[2]) W. B. Cannon: Americ. Journ. of Physiol. vol. 17, p. 429, 1906.
[3]) Klee: Pflüger's Archiv. 145, 557, 1912.

verwarming en kunstmatige ademhaling in het leven gehouden wordt. Het gelukte gedurende 28 uren zoo'n proefdier met het Röntgenscherm te onderzoeken. Door middel van een maagsonde werd bismuthbrij ingegeven.

Er vertoonen zich hier enkele afwijkingen met de normale kat, dezelfde, die ook gevonden worden bij de kat met doorsneden vagus. De maag kan zich namelijk niet volkomen ontledigen, omdat de pylorus geen voldoenden tonus ontwikkelen kan. Verder zijn er afwijkingen in de functie van den sphincter pylori.

Wanneer Klee nu de vagus peripheer prikkelde, nam de peristaltiek geweldig toe in maag en dunnen darm, zoowel met niet als met wel doorsneden splanchnicus. De vagus heeft geen invloed op den dikken darm.

Uit dit complex van onderzoekingen valt op te maken, dat de vagus de peristaltiek van den dunnen darm verhoogt, dat zijn intacte functie noodig is om den tonus van de pylorusmusculatuur op peil te houden, dat de splanchnicus bij prikkeling remt, terwijl tevens de tonus daalt. (Bayliss en Starling).

Het ligt dus voor de hand, dat calcium, waar het de bewegingen dempt en den tonus doet dalen in zijn lagere concentraties de vagus verlamt, misschien de splanchnicus prikkelt, althans het sympathisch quotient door zijn werking op het complex van zenuwweefsels van Auerbachsche plexus enz. in negatieve richting verschuift, zoodat eenige prikkeling van de vagus geheel buitengesloten is.

Hoe komt het, dat de hoogere dosis calcium in 't algemeen bij het konijn onmiskenbaar, bij de kat dikwijls aangeduid, den tonus verhoogt, bij de kat na ze eerst te hebben doen dalen, terwijl toch alle beweging volkomen geremd is. In de remming der peristaltiek toch ligt de machteloosheid van de vagus besloten, terwijl de toename van den tonus de verlamming van de splanchnicus aanduidt, (men bedenke, dat sphanchnicusprikkeling tonusvermindering geeft) of misschien op vagusprikkeling zou kunnen berusten; doch deze moet buitengesloten, waar de vagus al reeds verlamd is, wat blijkt uit de peristaltiekremming.

De volgende mogelijkheden treden dus op den voorgrond:

a. De vagus wordt verlamd; maar dan wordt bij toenemende dosis de sympathicus ook verlamd, anders is de tonustoename niet te verklaren.

b. De sympathicus wordt geprikkeld; hierdoor komen de remming der peristaltiek en de tonusval tot stand; maar dan wordt bij toenemende dosis de vagus ook geprikkeld, daar anders de tonus niet kan toenemen. Deze onderstelling kan vrijwel vervallen, daar we calcium kennen als een stof, die juist een verlammenden invloed uitoefent op alles wat zenuwcel is. Ook mogelijk is, dat in het tweede stadium de sympathicusprikkeling in verlamming zou veranderen, maar dan zou de peristaltiek moeten terugkeeren.

c. Het calcium zou eerst een verlammenden, daarna een prikkelenden invloed kunnen uitoefenen op de vagus, maar dan moest de peristaltiek ook terugkeeren; dus ook deze onderstelling moet vervallen.

Alleen het sub *a* vermelde kan dus gehandhaafd blijven, zoodat ik meen te mogen aannemen, dat calcium een electieven invloed heeft op de N. vagus en deze reeds paralyseert in de geringere concentraties.

Na lezing van de dissertatie van Van Lidth de Jeude is bij mij het denkbeeld gerezen, of een dergelijk antagonisme, als bestaat tusschen atropine en pilocarpine, misschien ook zou bestaan tusschen calcium en pilocarpine. Dit onderzoek betreft dus twee punten.

1° Is een hoeveelheid Ca, die op zichzelf niet in staat is den darm te remmen, wel reeds in staat een pilocarpinewerking te voorkomen?

2° Is de calciumhoeveelheid, die pilocarpinewerking voorkomt, variabel binnen enge of wijde grenzen, wanneer we de pilocarpinedosis sterk laten stijgen?

Daartoe werd op de gewone wijze te werk gegaan.

De vraag sub 1 was al spoedig ontkennend te beantwoorden. Reeds in de voedingsstoffen is calcium aanwezig; onttrekking van dit calcium vermindert de pilocarpinegevoeligheid in plaats van ze te verhoogen, terwijl bij 1‰ $CaCl_2$ gehalte, als de darm reeds geremd is, de pilocarpinegevoeligheid nog slechts weinig verminderd is.

Om de relatieve verhoudingen na te gaan werden vergeleken, darmstukken in een milieu, in calciumchloride-gehalte variëerende

van 1—5‰. Wanneer de tonusval tengevolge der calciumtoevoeging had plaats gehad, werd even gewacht, ± 1 minuut, en hierna het pilocarpine toegevoegd, zooveel mogelijk steeds doordruppelende, tot juist een reactie optrad. Het bleek dan, dat bij toename van het calciumgehalte van 1 tot 5‰, de benoodigde hoeveelheid pilocarpine veel sterker stijgt.

Onderstaand lijstje geeft eenige voorbeelden.

1‰ $CaCl_2$	0,2	0,01	0,1	0,05	0,025	m. Gr. pilo-
2 „ „	0,9	0,025	0,25	0,15		carpine noo-
3 „ „	2	0,1	0,75	0,35	0,4	dig om reac-
4 „ „	7	0,5	2,75	0,65		tie te verkrij-
5 „ „	10	1	4,75	1	5,5	gen.

Wanneer men de overeenkomstige proeven neemt met salicylas phijsostigmini, ziet men vrijwel dezelfde verschijnselen; b.v.: bij variëerend Ca-gehalte van 1 tot 5‰ schommelt de hoeveelheid salic. physostigmini tusschen 0,2 en 12 m. Gr. als doses, die juist in staat zijn den tonus te verhoogen.

Hieruit ziet men, dat de toename niet evenredig geschiedt, dat het calciumgehalte binnen engere grenzen variëert dan de hoeveelheid alcaloïd; maar er is toch geen sprake van dit te kunnen vergelijken met de variatiebreedte, zooals we die vinden bij het antagonisme atropine-pilocarpine, waar bij toename van de dosis pilocarpine van 1 tot 500, de remmende atropinedosis slechts variëert van 1 tot 3 à 5.

Een andere stof, die hier als antagonist in aanmerking komt is het Baruimchloride.

Mac Callum [1]) vond, dat een $BaCl_2$ oplossing, in aanraking gebracht met de darmserosa, aanleiding gaf tot heftige contracties, terwijl Tyrode het vergelijkt met pilocarpine en zooals *Offringa* [2]) in zijn dissertatie vermeldt, wordt het in de veterinaire praktijk met veel succes subcutaan ingespoten als laxans.

[1]) Mac Callum: Ueber die Wirkung der Abführmittel und die Hemmung ihrer Wirkung durch Calciumsalze. Pflüger's Archiv. 104, 421, 1904.

[1]) Offringa: Over de Beteekenis van Ca voor het Organisme. Academisch Proefschrift. Groningen 1911.

Om dit nader te onderzoeken heb ik eerst volgens de gewone methode getracht de dosis $BaCl_2$ te bepalen, die het meest geschikt is voor een goede reactie. Daarbij bleek, dat, wanneer men in Tyrodevloeistof een hoeveelheid $BaCl_2$ brengt, zoodanig, dat de concentratie gelijk wordt aan $^1/_2$ ‰, er een heftige reactie volgt; de tonus stijgt geweldig en er ontstaat een zeer levendige peristaltiek. Voor dit agens heb ik weer nagegaan, hoe de verhouding is om de demping der contracties, door calcium veroorzaakt, te kunnen overwinnen.

Wanneer de calciumconcentraties weer genomen werden van 1 tot 5 ‰, dan bedroegen de $BaCl_2$ concentraties, in staat om de contracties te doen terugkeeren: 0,5—1—1,5—2—2,5 ‰. Driemaal heb ik deze serie bepaald; de tweede maal vond ik: 0,4—1—1,5—2—2,5; de derde maal weer dezelfde serie als den eersten keer. Dit is een antagonisme, dat zuiver evenredig is en het schijnt wel, dat één deel $BaCl_2$ twee deelen $CaCl_2$ onwerkzaam kan maken.

Voor de volledigheid heb ik hier ook den invloed van strontium nagegaan, doch hierbij werd geen onmiddellijk effect waargenomen.

Een andere saline antagonist is het kaliumchloride.

Als we hier weer het verloop nagaan, dan blijkt bij variëerend Ca gehalte van 1 tot 5 ‰ de benoodigde hoeveelheid KCl op te loopen van 54 mGr. tot 252 mGr, of, in een andere proef, van 160 m.Gr. tot 650 m.Gr. Hier vinden we dezelfde evenredigheid terug als bij Bariumchloride.

Het is dus wel merkwaardig, hoe de saline antagonisten evenredigheid vertoonen, de alkaloïden echter niet. Dit zal vermoedelijk wel berusten op de uitdrijvende kracht der zouten, die de alkaloïden missen bij onvoldoende osmotische spanning en die dus uitsluitend op hun chemische affiniteit aangewezen zijn. Eindelijk is de uitdrijving zelf reeds een prikkel voor den darm, waarop door Magnus gewezen wordt als hij beschrijft, hoe een darm door uitwassching van het agens ook tot contractie geprikkeld wordt, terwijl ik zelf dienzelfden indruk kreeg, toen ik eenmaal een darmlis, door ze een uur te laten in 75 c.M^3 Tyrode, waarin ik 225 m.Gr.

sulphas atropini opgelost had, tot volkomen verlamming liet komen; en toen ik daarna 5 ‰ $CaCl_2$ toevoegde, begon de darm plotseling weer zijn bewegingen met zeldzame regelmaat; korten tijd later verflauwden ze echter weer,

Hier hadden we twee agentia, die beide verlamming geven en hun samentreffen gaf aanleiding tot prikkeling. Zoo zal ook bij de hoogere $BaCl_2$ doses die uitdrijving krachtig zijn en ook dit tot prikkel aanleiding geven, waardoor de $BaCl_2$ hoeveelheid, noodig om juist reactie te geven, geringer zal behoeven te zijn, dan uit hoofde zijner chemische actie alleen noodzakelijk zou wezen.

Tenslotte heb ik nog terloops den invloed van $MgCl_2$ op den normalen darm nagegaan, waarbij bleek, dat Mg, wat de paralyseerende werking betreft, groote overeenkomst met calcium vertoont. Magnesium en calcium zijn echter zeer merkwaardig in hun onderlinge verhoudingen, waar ze elkaar kunnen vervangen en tevens antagonisten zijn. In vele gevallen werkt magnesium als calcium. Bij de kikvorschen ontwikkelt het curareachtige werking volgens *Binet*[1]).

Het geeft anaesthesie, verlamming der motorische centra, bloedsdrukdaling volgens *Meltzer* en *Auer*[2]).

Dit gelijkt weer veel op calciumwerking. De vaguseinden worden onprikkelbaar. Mg oxalaat slaat Ca wel neer, doch ontgiftigt niet, omdat Mg het Ca vervangt volgens *Magnus Neukirch*.

Hiertegenover staat, dat alle vergiftigingsverschijnselen door Mg zouten spoedig verdwijnen na toepassing van calcium volgens *Meltzer* en *Auer*[3]). Zoo b.v. past men Ca toe om vergiftiging te verhinderen bij inspuiting van Mg zouten in den lumbaalzak.

Dit samengaan van antagonisme en synergie behoort nog tot de duistere punten in het ionenspel.

Als kort resumé der feiten 't volgende:

1. Na Oxalaat verhoogt eerst de darmactie, verlamt ze daarna volkomen.

2. CaCl geeft een acuten val van den darmtonus + demping van de darmbewegingen.

---

1) Binet: Revue médic. de la Suisse romane 1892, 523.
2) Meltzer en Auer: Americ. Journ. of Physiol. vol. 14, 1905/06.
3) Meltzer en Auer: Americ. Journ. of Phvsiol. vol. 21 400, 1908.

3. Hierna treedt bij den kattedarm bij de hoogere concentraties tonusverhooging op:

a. een langzame bij hoog Ca gehalte, die vermoedelijk in 't spierweefsel zijn oorzaak vindt;

b. Soms eens aanduiding voor een vrij acute, vaak duidelijk bij $CaCl_2$ gehalte van 5 ‰.

4. Bij den konijnedarm vindt men bij lagere $CaCl_2$ concentratie tonusval, bij hoogere een heftige tonusstijging.

5. Een antagonisme, zooals bestaat tusschen atropine en pilocarpine, d.w.z. dat een hoeveelheid atropine, die niet in staat is de darmbewegingen te remmen, de werking van groote doses pilocarpine voorkomen kan, bestaat niet tusschen calcium en pilocarpine of physostigmine.

6. Bij het toenemen der calciumchloride-concentratie van 1-2-3-4 tot 5 neemt de pilocarphoeveelheid, die in staat is een positieve tonusschommeling te geven, toe van 1 tot 50 à 100. Hetzelfde geldt voor physostigmine.

7. Saline antagonisten, zooals K Cl en Ba Cl nemen bij het toenemen der Ca Cl_2-concentratie evenredig toe, wat het benoodigde quantum betreft.

8. Dit laatste berust vermoedelijk op de uitdrijvende kracht van deze zouten door hun osmotische spanning.

Nu we den invloed van calcium op den darm hebben nagegaan, komt allicht de vraag bij ons op, of het nu niet mogelijk is calcium in de therapie in te voeren, omdat het toch wel een obstipeerende werking zal uitoefenen. Het ligt althans voor de hand te vermoeden, dat het effect, dat Ca Cl_2 in vitro heeft, durante vita ook bestaan zal.

Daarom zij het volgende hoofdstuk gewijd aan een uiteenzetting der pogingen, door mij aangewend, om tijdens het leven, zoowel per os als subcutaan calciumchloride toevoerend, na te gaan, of daardoor invloed kan worden uitgeoefend op frequentie van defaecatie en op de consistentie der faeces.

HOOFDSTUK V.

Over de Obstipeerende en Ontstekingvoorkomende Werking van Ca.

Om den obstipeerenden invloed van Ca te kunnen nagaan, was het noodig te kunnen beschikken over middelen om diarrhoe te kunnen veroorzaken, liefst een gedoseerde diarrhoe, d. w. z. waarbij men door langzame stijging der dosis van het laxans, als het ware de mate van diarrhoe beheerschen kon. Hiervoor kwam het meest in aanmerking de melkdiarrhoe, zooals die door *Magnus* [1]) in toepassing is gebracht bij zijn onderzoek naar de stoppende werking van morphine.

Van deskundige zijde werd mij aangeraden mijn diarrhoeproeven niet tot één genre te beperken, maar te werken volgens de methode door *Hesse* [2]) toegepast bij zijn onderzoek omtrent de stoppende werking van tannalbine.

Hesse deed zijn proeven met melkdiarrhoe, met diarrhoe veroorzaakt door magnesium sulfaat, sennestroop, decoct van coloquint, ricinusolie en door toediening van paardevleesch eenige dagen achtereen.

Met het verwekken van deze soorten diarrhoe heb ik getracht hem na te volgen, maar in mijn streven werd ik in niet geringe mate bemoeilijkt door den nood der tijden, omdat schaarschte aan proef-

---

[1]) R. Magnus: Die stopfende Wirkung des Morphins II, Mitt Pflüger's Archiv. 122, 210, 1908.

[2]) C. Hesse: Der Einfluss des Tannalbins of die Verdauungsbewegungen bei experimentell erzeugten Durchfällen. Pflüger's Archiv. 151, 363, 1913.

dieren en aan voedsel slechts proeven op beperkter schaal mogelijk maakten, terwijl de uitvaardiging van het „slachtverbod" mijn juist begonnen experimenten door voedering mijner proefdieren met paardelever en paardemilt verder ten eenenmale onmogelijk maakte.

I.

Katten met ricinusolie-diarrhoe.

Bij deze experimenten werd een kat met de maagsonde 5 c.M^3 ricinusolie ingebracht. Röntgencontrôle voor de darmbewegingen werd achterwege gelaten. Als regel volgde eenige uren later diarrhoe.

Om nu de stoppende werking van calciumchloride na te gaan, werd ingespoten 10 c.M^3 2% oplossing, tegelijk met de toediening der wonderolie.

De concentratie calciumchloride mag niet te hoog zijn; gemakkelijk ontstaat necrose of infectie [1]), wat bij mijn onderzoekingen een paar maal het geval was.

Wonderolie-toediening geschiedde bij twee katten tegelijk met subcutane $CaCl_2$ injectie.

Bij twee andere katten werd op dezelfde wijze te werk gegaan, maar was reeds 24 uur te voren 200 m.Gr. $CaCl_2$ ingespoten, welke bewerking gelijktijdig met de wonderolie-toediening nog eens werd herhaald.

Bij twee katten werd, tegelijk met de wonderolie 50 c.M^3. 5 % $CaCl_2$ oplossing per os ingebracht; dit echter gaf aanleiding tot braken, waardoor bij één kat de defaecatie achterwege bleef; daarom werd dezelfde proef herhaald bij twee katten, die 25 c.M^3. 5 % $CaCl_2$ oplossing per os kregen. Het resultaat was, dat de defaecatie door het calciumchloride niet merkbaar vertraagd werd.

In doorsnede was deze bij alle katten 4 à 5 uur later reeds gevolgd, zoodat wel te concludeeren valt, dat de invloed van het calcium hier ontbreekt, althans bij de bestrijding van een zoo heroïsch laxans niet te constateeren is.

---

[1]) Meyer und Gottlieb: Experimentelle Pharmakologie III druk, 482.

II.

Katten met Sennediarrhoe.

Hier werd gegeven 20 c.M^3 10 % senna infuus. Bij deze katten, die niet op vleeschdiëet stonden, volgde na 5 tot 7 uur defaecatie. Bij twee katten werd tegelijk met de senne-toediening 10 c.M^3 2 % oplossing subcutaan ingespoten. Bij een derde was 24 uur te voren reeds 10 c.M^3 ingespoten en tegelijk met de senne-toediening nogmaals.

Bij drie katten werd 25 c.M^3 5 % $CaCl_2$ ingebracht, bij één hiervan was dit reeds eenige dagen te voren dagelijks geschied. Het resultaat bleef hier echter in alle gevallen nihil; nimmer kon eenige vertraging in de defaecatie geconstateerd worden.

III.

Katten met Coloquint-diarrhoe.

De katten kregen de zeker afvoerende dosis volgens Hesse, n.l. 3 c.M^3 10 % decoct van coloquint. Hiervoor werden 4 katten gebruikt, waarvan twee volgens de subcutane methode, (één daarvan kreeg ook 24 uur te voren reeds een injectie), twee volgens de methode per os van calcium bediend werden. De tijd tot de defaecatie was echter niet merkbaar verlengd, vergeleken met normale katten in dezelfde omstandigheden, die ook na 3 à 4 uur reageerden.

Ter vergelijking heb ik coloquint ook eens toegepast bij de registratie der darmbewegingen, waarbij werd bevonden, dat coloquint, toegevoegd als eenige druppels van het decoct, in staat is een door calcium verlamden darm weer in actie te brengen, terwijl omgekeerd calcium de coloquintbeweging weer kan remmen.

Hier ziet men dus een antagonisme in vitro, wat durante vita niet aantoonbaar is.

IV.

Katten met Magnesiumsulfaat-diarrhoe.

Hier kreeg een kat, als zeker afvoerende dosis, 50 M^3 5 %

magnesiumsulfaatoplossing, aangegeven door *Padtberg* [1]), Het toevoeren per os van calciumchloride tegelijk met $MgSO_4$ is natuurlijk niet geoorloofd, omdat door omzetting $CaSO_4 + MgCl_2$ ontstaat.

Wel heb ik beproefd twee katten dagen te voren $CaCl_2$ 25 cM^3 5 % d.d. toe te dienen, maar dan nog gaf $MgSO_4$ na ± 12 uur defaecatie, evenals bij normale katten. Meer in aanmerking kwam de subcutane methode.

Bij een viertal katten werd tegelijk met het inbrengen van $MgSO_4$ ingespoten met 10 $c.M^3$ 2 % $CaCl_2$, bij twee andere daags te voren ook reeds 10 $c.M^3$ 2 % $CaCl_2$, bij nog twee katten op dezelfde wijze 2×5 $c.M^3$ 5 % $CaCl_2$, doch alles zonder resultaat; de gemiddelde defaecatie was niet merkbaar veranderd; na 10 tot 12 uur was steeds defaecatie gevolgd; meestal kwam spoedig daarna nog een tweede defaecatie.

We komen hier derhalve ook tot het besluit, dat de invloed van calciumchloride van weinig of geen belang is.

We hebben hier achtereenvolgens opgesomd een reeks van krachtige laxantia, waarbij de mate van onrust en prikkeling, waarin de darm komt te verkeeren, voor een groot deel van het individu afhangt. We hebben daarbij absoluut geen houvast, om deze prikkeling een bepaalden maatstaf aan te leggen.

Dit gaat beter bij katten met melkdiarrhoe. Deze krijgen alle, na ongeveer een week, vloeibare, eenigszins gele faeces en vrijwel is op één of twee dagen na te zeggen, wanneer de diarrhoe juist begonnen is; dus kan de darmprikkeling op dat tijdstip nog niet groot zijn. Op deze wijze heeft men kans ook de werking van zwakke obstipantia tot zijn recht te zien komen.

V.

Katten met Melkdiarrhoe.

Iedere kat kreeg per dag, met uitsluiting van alle ander voedsel, 500 $c.M^3$ melk. Dit veroorzaakte in ± een week een milde

[1]) Padtberg: Der Einfluss des Magnesiumsulfats auf die Verdauungsbewegungen Pflüger's Archiv 129, 476, 1909.

diarrhoe, faeces iets geelachtig, vloeibaar en de defaecatie had plaats één of tweemaal per dag. De eerste vier katten werden behandeld volgens de subcutane methode. Hierbij is het tweemaal voorgekomen, dat een kat de eerste 24 uur geen defaecatie kreeg; de consistentie van de daaropvolgende faeces was echter niet veranderd en een enkele maal komt het bij contrôlemelkkatten ook wel voor, dat eens een dag wordt overgeslagen, zoodat ik meen hieraan geen al te groot gewicht te mogen hechten. Daarna werd bij eenige katten dagelijks onder de melk 5 c.M^3 5 % $Ca\,Cl_2$ oplossing gemengd en nagegaan of deze katten, vergeleken met normale, ook later diarrhoe kregen; hierbij viel echter nooit eenige belangrijke vertraging te constateeren.

Bij twee katten werd beproefd door toevoer per os van 25 c.M^3 5 % $CaCl_2$ invloed uit te oefenen; doch deze was ook van weinig beteekenis. De beste resultaten gaf nog een dagenlang voortgezette behandeling met 25 cM^3 5 % $CaCl_2$ oplossing per os. Deze werd bij een viertal katten toegepast.

Zoodra na eenige dagen van uitsluitende melkvoeding, de faeces neiging begonnen te vertoonen om vloeibaar te worden, werd met deze behandeling begonnen. Nadat de faeces dan dun vloeibaar waren geworden, kwam er een periode, waarin er wederom gevormde bestanddeelen in aanwezig waren.

Deze zijn niet te beschouwen als physisch gevolg van den dagelijkschen toevoer van 1,25 Gram calciumchloride; want al verschijnt het grootste deel hiervan in de faeces, als hygroscopisch zout zal dit op zichzelf de faeces eerder vloeibaar dan gevormd maken.

Ditzelfde resultaat werd bij een viertal katten bereikt, zoodat, naar mijn meenig, dit effect niet te miskennen is.

Omtrent de frequentie van defaecatie viel weinig met zekerheid te zeggen, want waar deze 1 à 2 maal per dag volgde bij normale melkkatten, is een daling in deze frequentie moeilijk te constateeren als deze niet zeer sterk uitgesproken is. Men zou daartoe het totaal aantal defaecaties in een lange periode b.v. 14 dagen moeten vergelijken. Bovendien zijn deze proeven met melkdiarrhoe slechts beperkten tijd voort te zetten, omdat de katten door de

uitsluitende melkvoeding zoozeer verzwakken, dat ze vaak reeds na drie weken gesuccombeerd zijn.

Resumeerende komen we dan tot het besluit, dat de obstipeerende werking van het calcium tijdens het leven van weinig beteekenis is, alleen bij melkdiarrhoe eenig effect kan bereiken en dan nog in zeer geringe mate. Wanneer we daarbij bedenken, hoeveel hooger de concentratie van calcium bij de proeven met den overlevenden darm was, dan deze durante vita kon zijn, komt dit ook wel begrijpelijk voor.

Het zou echter mogelijk zijn, dat bij aanvoer langs de bloedsbaan de zenuwcellen het calcium gretig absorbeerden; maar we worden hier in onze pogingen om een obstipeerende werking van calcium aan te toonen gefnuikt door de spoedig optredende hartverlamming. De nerveuze apparaten van het hart zijn zooveel gevoeliger voor calcium, dat het hart reeds verlamd wordt, voordat aan den darm een belangrijke functiewijziging valt te constateeren.

Bij deze proeven bestond, afgezien van de melkdiarrhoe, het voedsel grootendeels uit aardappelpuree, waaraan nu en dan een weinig vleesch en groente waren toegevoegd. De katten konden hiervan zooveel gebruiken als ze beliefden.

Door de experimenteele manipulaties werd hun eetlust wel eens bedorven, wat echter op de diarrhoe blijkbaar niet veel invloed had; daarna kregen ze altijd eenigen tijd rust voor herstel, alvorens ze weer voor nieuwe proefnemingen gebruikt werden.

De melkkatten weigerden zeer zelden hun voedsel; de melk werd steeds met graagte gebruikt. Steeds werden contrôlekatten gebruikt om de normale defaecatietijden nog eens nauwkeurig na te gaan.

Dat ik deze experimenten genomen heb, had niet alleen ten doel om eventueele remming der peristaltiek te constateeren, doch tevens om na te gaan of misschien ook een ontstekingvoorkomenden invloed zich zou demonstreeren, wat bij de coloquintdiarrhoe eenigszins te verwachten was. Deze verwachting is echter ijdel gebleken; de diarrhoe kwam gewoon tot stand, terwijl bij sectie bleek, dat in den darm soms talrijke haemorrhagische necroseplekken aanwezig waren.

Volledigheidshalve wil ik hier nog een korte beschrijving geven over die ontstekingvoorkomende werking van calcium.

Chiari en *Januschke* [1]) hebben hierop vooral gewezen. Zij zagen hoe calciumchloride-injectie kan voorkomen, dat mosterdolie of abrine, op de conjunctiva gebracht, daar ter plaatse ontsteking gaven bij hun proefdieren.

Evenzoo kan experimentueele pleuritis en pericarditis door calciuminjectie voorkomen worden.

Zoo beschrijft *Wright* [2]) hoe Calcium kan worden aangewend ter voorkoming van eczemen en exanthemen. Tevens wordt beschreven de gunstige invloed op asthma, rhinitis catarrhalis, rhinitis door jodiumgebruik en urticaria.

Niet iedereen is het echter eens met de beweringen van Chiari en Januschke. Zoo b.v. is *Levy* [3]) geneigd de juistheid hunner proeven in twijfel te trekken, hoewel hij wel de juistheid van hun theorie erkent. Hij legt er vooral den nadruk op, dat Ca alleen ontsteking kan voorkomen doch niet genezen. Hij zelf had gunstige resultaten bij zijn proeven om terpentijnwerking bij konijnen door middel van calcium te voorkomen.

De verklaring van deze verschijnselen is nog niet definitief gefundamenteerd.

Het schijnt wel vast te staan, dat deze ontstekingvoorkomende invloed berust op een verminderde doorlaatbaarheid van den vaatwand. Dit staat in verband met de adstringeerende werking van calciumverbindingen, of, zooals Höber het zegt, dat door stolling der colloïdstoffen in de intercellulaire kitstof de doorlaatbaarheid verminderd wordt.

Op dit gebied zijn ook onderzoekingen gedaan door Luithlen, die ook bij andere stoffen, als kiezelzuur, gelatine enz. de ontstekingvoorkomende werking naging.

Hiernaast staat het feit, dat adrenaline een dergelijk effect heeft, dat berust op vernauwing der kleine vaten, die vermindering van vaatdoorlaatbaarheid tengevolge heeft, zooals door *Fröhlich* [4]) beschreven is.

---

[1]) Chiari en Januschke: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911, 65, 120.
[2]) Wright: Lancet 1896, I S 153, 1905, II S. 1096. Zie ook: Januschke, Z.t. f. Balneol. VI, 1913, No. 9.
[3]) Levy: D. med. Wochenschr. H 19, 949, 1914.
[4]) A. Fröhlich: Z.bl. f. Physiol. 1911, 25.

Het ligt eenigszins voor de hand om hier te denken aan de mogelijkheid of ook calcium een vaatvernauwing geeft. Waarschijnlijk is het wel, dat calcium invloed heeft op de wijdte der kleine vaten, hoewel, zooals van zelf spreekt, lang niet in zoo sterke mate als adrenaline: in hoofdstuk II hebben we reeds gezien, hoe Ca invloed heeft op de wijdte der groote vaten.

De colloïd-theorie echter heeft burgerrecht gekregen.

In dit verband wil ik tenslotte ook nog herinneren aan de voorkoming van urticaria en de aanvallen van asthma bronchiale, omdat, gezien van het standpunt der meer moderne wetenschap, deze op te vatten zijn als gevolgen van vagotonie en de invloed van calcium hier misschien ook anders verklaard kan worden.

BESLUIT.

In het tweede hoofdstuk is herhaaldelijk de vraag ter sprake gekomen, of we te doen hadden met verminderde vagotonie of met verminderde vaatdoorlaatbaarheid, tengevolge van calciumbehandeling.

Als we den invloed op het hart, als onvoldoende bekend, buiten beschouwing laten, kunnen we het volgende constateeren: Beide theorieën zijn geschikt voor toepassing op asthma en andere klinische aandoeningen. Daarenboven vindt de theorie der vagusverlamming steun in de gevolgen van calciumbehandeling op den darm. De verminderde vaatdoorlaatbaarheid tengevolge van den invloed van calcium staat vast en vindt zijn steun in de ontstekingvoorkomende werking.

Naar mijn meening oefent het calcium een kalmeerenden invloed uit op beide nerveuze systemen; in hoeverre de invloed op het parasympathische zenuwstelsel overwegend is en dien op het sympathische overtreft, wil ik in het midden laten, hoewel vele treffende feiten het aanlokkelijk maken aan deze hypothese de aandacht te schenken.

Waar ter eener zijde de verklaring door verminderde vagotonie vervangen kan worden door die van verminderde vaatdoorlaatbaarheid, terwijl ter andere zijde niet met zekerheid te zeggen is of misschien niet beide systemen tegelijk verlamd worden, hoewel het zeer onwaarschijnlijk is, dat dit evenredig geschieden zou, is het te gevaarlijk de vagusverlamming door calcium tot een theorie te verklaren, hoewel het altijd verleidelijk is hiertoe te besluiten, wanneer deze op alle gevallen van toepassing is. Misschien ben ik hier te subjectief geweest; ik hoop, dat men mij dit niet ten kwade zal duiden. Het was mij te doen om de

aandacht er op te vestigen en tot nadere overweging aan te sporen.

Verder heb ik gewezen op de veelzijdigheid van werking der calciumverbindingen op centraal- en peripheerzenuwweefsel.

Tenzeerste hebben we met dit complex van werkingen rekening te houden bij een gecompliceerd orgaan als het hart, waar, ondanks de vele onderzoekingen, de uitkomsten nog niet bevredigend zijn.

Op dit gebied wordt echter druk gewerkt, zoodat het vermoeden is gewettigd, dat binnen afzienbaren tijd meer licht zal worden ontstoken.

Verklaring der Curven.

SPIER.

Fig. I. Normale spiercurve.
De cijfers geven den rolafstand aan in centimeters.
Fig. II. Curve na toediening van 2 × 24 m.Gr. $CaCl_2$ subcutaan.
Fig. III. Curve van een gecurariseerde spier.
Fig. IV. Idem na voorafgaande toediening van 2 × 24 m.Gr. $CaCl_2$ subcutaan.
Fig. V. Spiercontractie na intraveneuze $CaCl_2$ injectie van 80 m.Gr.; in casu bovendien gecurariseerd. Na een oogenblik van onprikkelbaarheid treedt spontane verkorting op.
Verkorting 4 à 5 maal vergroot.
Fig. VI. Spontane verkorting na intraven. injectie van 80 m.Gr. $CaCl_2$. Geen curare. Er wordt op het rotatorium een spiraalgang beschreven.
Verkorting 4 à 5 maal vergroot.
Fig. VII. Spontane verlenging na intraven. injectie van 1 c.M³ 8 % Na Cl_2 opl. Rotatorium telkens 15 minuten stilgezet.
Verlenging 4 à 5 maal vergroot.
Fig. VIII. Voorbeeld van verkorting in een oplossing van 5 ‰ $CaCl_2$ en van verlenging in een opl. van 7 ‰ KCl_2 in 2 × 24 uur.
Verkorting resp. verlenging ± 2½ maal vergroot.

DARM.

Konijnedarm.

Fig. I. Konijnedarm: demping der beweging; tonusval in milieu van 1 ‰ $CaCl_2$.
Fig. II. Idem: Tonusstijging bij 5 ‰ $CaCl_2$.

Kattedarm.

Fig. III. Kattedarm: tonusval; demping der beweging bij 3 $^0/_{00}$ $CaCl_2$.
Fig. IV. Voorbeeld van tonusstijging bij den kattedarm, zooals die bij 4 à 5$^0/_{00}$ $CaCl_2$.
Fig. V. Langzame stijging van den spiertonus bij 1 $^1/_2$ $^0/_0$ $CaCl_2$.
Fig. VI en VII. Toevoeging van 1 $^1/_2$ Gr. Na oxalaat in poedervorm. Na prikkeling volgt tonusval en remming der bewegingen.
Fig. VIII. Kattedarm, die 1 $^1/_2$ uur in Tyrode met 3 $^0/_{00}$ atropine geweest is.
5$^0/_{00}$ $CaCl_2$ toevoeging geeft regelmatige bewegingen, die spoedig verflauwen.
Fig. IX. Plexusloos praeparaat. Toevoeging van 5$^0/_{00}$ $CaCl_2$ geeft tonusverhooging. Het pijltje geeft het bedrag aan na één omwenteling. Men bedenke, dat de lengte van een plexusloos praeparaat ± $^1/_3$ is van dat van een gewoon praeparaat.
Fig. X. Idem: trommel telkens 1 minuut, daarna 15 minuten stilgezet.
Fig. XI. Prikkeling door 1 c.M^3 10$^0/_0$ coloquint decoct; 4$^0/_{00}$ $CaCl_2$ heeft daarna remming.
Fig. XII. Voorbeeld van antagonismeproeven, in casu $CaCl_2$ — KCl.

De reacties tengevolge van K.Cl. toevoeging zijn vrijwel gelijk in grootte.

Opmerking. Rotatoriumsnelheid ± 4 c.M. per minuut; daarom karakter der curve iets afwijkend van het meest voorkomende type, waarbij met langzamer draaiend rotatorium gewerkt wordt.

Door te overvloedigen zuurstoftoevoer zijn een enkele maal kleine artificiëele uitslagen in de curve zichtbaar.